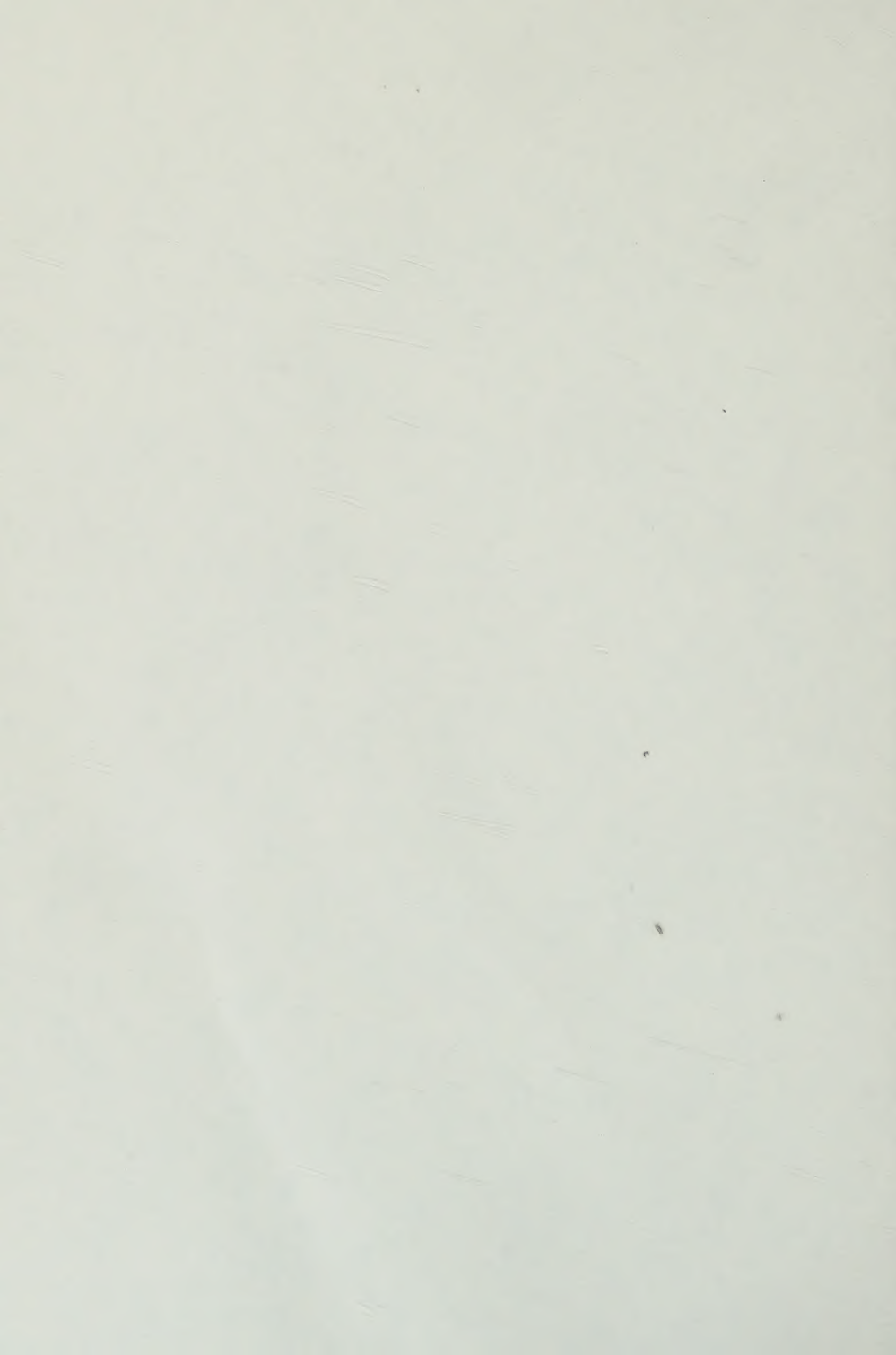


ZUR WIRKUNG VON PENICILLINEN
AUF ANGEHÖRIGE DER SPEZIES
UND BIOVARE IM GENUS
HÄMOPHILUS

Brigitte Rossmann

Diss.
München
1986



Aus dem Max v. Pettenkofer-Institut für
Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Friedrich Deinhardt

ZUR WIRKUNG VON PENICILLINEN AUF ANGEHÖRIGE DER SPEZIES
UND BIOVARE IM GENUS HÄMOPHILUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Brigitte Rossmann
aus
München
Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Ruckdeschel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Deinhardt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung:

25.02.1986

.....

Herrn Prof. Dr. G. Ruckdeschel danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Belzer, Frau Danner und Frau Kitemann für die Anleitung und Hilfeleistung bei den bakteriologischen Untersuchungen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547928_0015

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0. EINLEITUNG	1
1.1. Historische Entwicklung des Genus Haemophilus	1
1.2. Aufgabe der Arbeit	3
2.0. BAKTERIOLOGIE DER GATTUNG HAEMOPHILUS	3
2.1. Bisherige taxonomische Ordnung	4
2.2. Taxonomie nach Bergey's Manual (8th edition)	5
2.3. Vorschläge zur Änderung der Taxonomie des Genus Haemophilus nach KILIAN	9
2.4. Taxonomie nach Bergey's Manual (9th edition)	11
2.5. Biovare (Biotypen)	15
2.5.1. Biovare von Haemophilus influenzae	15
2.5.2. Biovare von Haemophilus parainfluenzae	17
3.0. ROLLE DES GENUS HAEMOPHILUS IN DER MEDIZIN UND BEDEUTUNG DER THERAPIE MIT PENICILLINEN	19
3.1. Vorkommen	19
3.1.1. Vorkommen beim Menschen	19
3.1.2. Vorkommen beim Tier	19
3.1.3. Humanpathogene Arten	20
3.1.4. Tierpathogene Arten	23
3.2. Therapie	23
3.2.1. Kurze Darstellung der Entwicklung der Penicilline	23
3.2.2. Die Therapie der Haemophilusinfektionen	26
3.2.3. Ampicillinresistenz der Gattung Haemophilus	28
3.2.3.1. Mechanismus der Ampicillinresistenz	28
3.2.3.2. Häufigkeit der Ampicillinresistenz	30
4.0. MATERIAL UND METHODEN	31
4.1. Bakterienstämme und Nährböden	31
4.1.1. Teststämme	31
4.1.2. Kontrollstämme	32
4.1.3. Haltung der Stammsammlung	32

	Seite
4.2.	Methoden 33
4.2.1.	Bestimmung der Spezies und Biovare 33
4.2.1.1.	Bestimmung des Bedarfs an X- und V-Faktor 34
4.2.1.2.	Porphyrintest 34
4.2.1.3.	Nachweis der Indolbildung 35
4.2.1.4.	Nachweis der Harnstoffspaltung 35
4.2.1.5.	Nachweis der Ornithindecaboxylase 35
4.2.1.6.	Bildung von H ₂ S 36
4.2.1.7.	Fermentation von Kohlehydraten 36
4.2.1.8.	Nachweis der Oxidase 37
4.2.1.9.	Nachweis von Katalase 37
4.2.1.10.	Nachweis von H. influenzae Sero var b 37
4.2.2.	Prüfung der Antibiotikaempfindlichkeit 38
4.2.2.1.	Geprüfte Antibiotika 38
4.2.2.2.	Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen 40
4.3.	Statistische Auswertung 41
5.0.	ERGEBNISSE 42
5.1.	Verteilung der Spezies und Biovare 42
5.2.	Antibiotikaempfindlichkeit 43
5.2.1.	Tabellen mit detaillierter Darstellung 43
5.2.2.	Tabellen mit summarischer Darstellung 76
5.2.3.	Bemessungsgrenzen (break-points) 86
5.2.4.	Empfindlichkeit der Stämme anhand der Bemessungsgrenzen (break-points) 86
5.2.5.	Resultat der Empfindlichkeitsprüfung der Betalaktamase-negativen Stämme 97
5.2.6.	Resultat der Empfindlichkeitsprüfung der Betalaktamase-positiven Stämme 98
6.0.	DISKUSSION 100
6.1.	Aufgabe der Untersuchung 100
6.2.	Differenzierung und Biotypisierung 100

	Seite
6.3.	Antibiotikaempfindlichkeit
	105
6.3.1.	Kritik der Methoden
	105
6.3.2.	Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung
	106
6.3.3.	Ergebnisse der Untersuchungen anderer Autoren
	108
7.0.	ZUSAMMENFASSUNG
	132
8.0.	LITERATUR
	134
9.0.	LEBENS LAUF
	150

1.0. EINLEITUNG

1.1. Historische Entwicklung des Genus Haemophilus

Das medizinische Interesse an der Gattung Haemophilus und insbesondere der Spezies Haemophilus influenzae war seit ihrer Entdeckung großen Schwankungen unterworfen.

Haemophilus influenzae wurde im Jahre 1892 von Richard PFEIFFER (77) erstmals beschrieben. Da der vermeintliche Erreger der Influenza jedoch nicht in allen Grippefällen nachweisbar war, wurde seine Bedeutung als spezifischer Erreger bald angezweifelt. Während der großen Grippepandemie der Jahre 1918 bis 1921 erreichte die Diskussion einen neuen Höhepunkt. Auch jetzt konnte Haemophilus influenzae nicht immer nachgewiesen werden und somit war das erste der HENLE-KOCHschen Postulate nicht erfüllt, demzufolge der Erreger einer Infektionskrankheit regelmäßig nachweisbar sein soll. Das Problem blieb also ungeklärt und wurde erst durch die Entdeckung des Influenza-Virus durch ANDREWES; SMITH und LAIDLAW im Jahre 1933 gelöst (96).

Der sog. Influenza-Bazillus wurde daraufhin nicht mehr beachtet, und nur wenige Mikrobiologen vertraten noch die Meinung, daß diese Spezies gemeinsam mit dem Virus oder in der Folge einer Virusinfektion Erkrankungen der Atemwege verursachen könne. Für die meisten Bakteriologen war Haemophilus influenzae fortan ein harmloser Bewohner des Oropharynx, dem keine besondere ätiologische Bedeutung zukommt.

Im Jahre 1931 beschrieb Margaret PITTMAN (81) bekapselte Varianten des Haemophilus influenzae, die sie bei Meningitiden gefunden hatte. Weitere Publikationen über ernste Infektionen mit hoher Mortalität, besonders bei Kindern, weckten erneut das Interesse.



Im Jahre 1943 wurde von ZINNEMANN (124) berichtet, daß er aus dem eitrigen Sekret von Patienten mit Bronchiektasen regelmäßig große Mengen nicht-bekapselter Stämme von *Haemophilus influenzae* isolieren konnte. Dieser Befund wurde 1953 durch Robert MAY (62) bestätigt. Die Bedeutung der Angehörigen des Genus *Haemophilus* als Erreger von Atemwegsinfektionen wurde daraufhin erneut diskutiert. Heute sind sowohl *Haemophilus influenzae* wie auch andere Arten des Genus *Haemophilus* als Erreger von Infektionen des Menschen unbestritten.

Seit der Entdeckung waren für den Influenza-Bazillus verschiedene Synonyme, so *Bacterium influenzae* oder *Mycobacterium influenzae* in Gebrauch. Diese verwirrende Situation führte zur Forderung der SOCIETY OF AMERICAN BACTERIOLOGISTS, auch für die Klassifizierung von Bakterien Richtlinien zu erarbeiten, wie sie für die botanische Nomenklatur bereits bestanden. Ein vorläufiger Bericht wurde 1917 veröffentlicht (117). Der Influenza-Bazillus erhielt damals seine zwar auf einem Irrtum beruhende, jedoch bis heute gültige Bezeichnung *Haemophilus influenzae*. Gleichzeitig wurde er als "type species" der Gattung *Haemophilus* eingesetzt.

Die endgültige Fassung dieser Neuordnung bildete die Grundlage für die erste Ausgabe von Bergey's Manual of Determinative Bacteriology im Jahre 1923. Bis zur neunten und bisher letzten Ausgabe (10) hat sich die Zahl der zum Genus *Haemophilus* gerechneten Spezies ständig erweitert. Gegenwärtig herrscht allgemeine Übereinkunft, daß das Genus sich auf gramnegative Stäbchen oder kokkobazilläre Formen mit Bedarf für Häm-in oder andere Porphyrine und/oder Nicotinamidadenindinukleotid oder andere bestimm-bare Coenzym-ähnliche Substanzen beschränken sollte.

1.2. Aufgabe der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll eine größere Zahl von Stämmen der Gattung Haemophilus, die aus klinischem Untersuchungsmaterial isoliert wurden, nach den derzeit gültigen Kriterien identifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegen wichtige Antibiotika, insbesondere Penicilline, untersucht werden.

2.0. BAKTERIOLOGIE DER GATTUNG HAEMOPHILUS

2.1. Bisherige taxonomische Ordnung

Die Bakterien des Genus Haemophilus sind kleine, gramnegative Stäbchen mit meist ausgeprägter Pleomorphie; die Form der Bakterien wird vom Alter der Kultur beeinflusst. Die Bakterien sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Einige Arten sind zur Kapselbildung befähigt.

Alle Haemophilusarten sind aerob oder fakultativ anaerob; das Temperaturoptimum liegt bei 37°C. Die Bakterien wachsen auf komplexen Nährmedien wie Kochblutagar (Levinthal- oder Schokoladen-Agar) oder Hirn-Herz-Bouillon mit Zusatz von Blut.

Alle Angehörigen der Gattung benötigen für ihr Wachstum Hämin oder andere Porphyrine und/oder Nicotinamidadenindinukleotid (NAD); diese Stoffe werden noch immer als X- oder V-Faktor bezeichnet. Der unterschiedliche Bedarf an diesen Wachsfaktoren ist ein wichtiges Differenzierungsmerkmal innerhalb der Gattung. Spezies, die nur den Faktor V (NAD) benötigen, tragen die Silbe "para" vor der Speziesbezeichnung.

Der prinzipielle Bedarf an Wachsfaktoren wurde 1897 erstmals mit dem Ammenphänomen nach GRASSBERGER (33) festgestellt. Der Einfluß der Einzelfaktoren wird meist mit Testblättchen, die die Faktoren einzeln oder gemeinsam enthalten, bestimmt. Seit 1974 können die X- und V-Faktor-abhängigen Spezies zuverlässig durch den Porphyrintest nach KILIAN (52) unterschieden werden. Geprüft wird dabei die Fähigkeit zur Porphyrinsynthese aus Delta-Aminolaevulinsäure; Mikroorganismen, die den Faktor X benötigen, besitzen nicht das zur Synthese notwendige Enzymsystem.

PITTMAN (82) hat 1953 unter zusätzlicher Berücksichtigung des

Hämolyseverhalten die Gattung *Haemophilus* in Spezies unterteilt. Ein weiteres Merkmal für die Differenzierung ist die Wachstumsförderung durch eine Atmosphäre mit erhöhter CO_2 -Spannung; durch diese Eigenschaft sind die Spezies *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus* und *H. paraphrohaemolyticus* charakterisiert. Diese Eigenschaft ist jedoch nur in Verbindung mit anderen biochemischen Prüfungen brauchbar.

Weitere wichtige Differenzierungskriterien bestehen in der Bildung von Indol aus Tryptophan, in der Spaltung von Harnstoff und der Fermentation verschiedener Kohlehydrate. Die Bedeutung der Kohlehydratspaltung für die Differenzierung innerhalb der Gattung *Haemophilus* ist jedoch umstritten (9).

2.2. Taxonomie nach Bergey's Manual (8th edition)

In Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (9) werden 14 Spezies beschrieben, deren Zugehörigkeit zur Gattung *Haemophilus* als gesichert gilt. Sie sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Zusätzlich sind 5 Spezies "incertae sedis" angeführt: *H. ovis*, *H. puteriorum*, *H. citreus*, *H. piscium* und *H. aegyptius*. Mit Ausnahme von *H. aegyptius*, der auch als KOCH-WEEKS-Bacillus bezeichnet wird, ist über diese Arten wenig bekannt; Typstämme sind nicht vorhanden. Die Tabelle 2 zeigt die Differenzierungskriterien in der Gattung *Haemophilus* nach der 8. Ausgabe von Bergey's Manual.

Tab. 1

Arten der Gattung Haemophilus nach Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (8th edition)

Spezies	erste Beschreibung	natürliches Vorkommen	Erkrankungen	Besonderheiten
H. influenzae	Pfeiffer 1892	Nasopharynx des Menschen	Meningitis, Epiglottitis, obstruktive Laryngitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media, Pneumonie, gelegentlich Endocarditis, septische Arthritis, Weichteilinfektionen ("Zellulitis")	bei Kapselbildnern 6 verschiedene Serovare a-f
H. suis	Lewis und Shope 1931	Schweine		bei Kapselbildnern 3 verschiedene Serovare
H. haemolyticus	Pritchett und Stillmann 1919	oberer Respirations-trakt des Menschen	gelegentlich Pharyngitis	
H. parainfluenzae	Rivers 1922	oberer Respirations-trakt von Menschen und Katzen	geringe Pathogenität gelegentlich Endokarditis	z. T. Kapselbildung
H. parasuis	Biberstein und White 1969	Schweine		
H. parahaemolyticus	Fildes 1924	oberer Respirations-trakt des Menschen	häufig bei akuter Pharyngitis, gelegentlich Endokarditis	= H. pleuropneumoniae (White, Leidy, Jamieson und Shope 1964)

Fortsetzung Tab. 1

Spezies	erste Beschreibung	natürliches Vorkommen	Erkrankungen	Besonderheiten
H. haemoglobinophilus	Friedberger 1903	Hunde		
H. influenzae murium	Kairies und Schwartz 1936	Mäuse		
H. gallinarum	de Blicke 1931	Hühner		
H. paraphrophilus	Zinnemann, Rogers, Frazer und Boyce 1968	Mundhöhle und Pharynx Vagina geschlechtsreifer Frauen	subakute Endocarditis, Hirnabszeß, Paronychie, isoliert bei Appendicitis und Mißbildungen des Urogenitaltrakts	
H. paragallinarum	Biberstein und White 1969	Hühner		
H. paraphrohaemolyticus	Zinnemann, Rogers, Frazer und Devaraj 1971	Mundhöhle des Menschen, Sputum	akute Pharyngitis, Urethritis	
H. aphrophilus	Khairat 1940		isoliert bei Endocarditis	
H. ducreyi	Ducrey		Ulcus molle	

Tab. 2

Kriterien zur Differenzierung der Gattung *Haemophilus* nach
Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (8th edition)

	H. influenzae	H. suis	H. haemolyticus	H. parainfluenzae	H. parasuis	H. parahaemolyticus	H. haemoglobinophilus	H. influenzae murium	H. gallinarum	H. paratuberculosis	H. paragallinarum	H. parahydroaemolyticus	H. aphrophilus	H. ducreyi	H. ovis	H. putrefactorum	H. citreus	H. piscium	H. aegyptius
X-Faktor (Hämin)	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	? ^a	? ^a	- ^b	+
V-Faktor (NAD)	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	? ^a	? ^a	- ^b	+
ß-Hämolyse	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	(+)	-	-	-	+	-
CO ₂ -Bedarf	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Protein-Bedarf (Albumin)	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-

?^a nicht bekannt

b *H. piscium* benötigt Diphosphothiamin oder ATP

2.3. Vorschläge zur Änderung der Taxonomie des Genus Haemophilus nach KILIAN

KILIAN (53) hat aufgrund umfangreicher Untersuchungen Änderungen der Systematik der Gattung vorgeschlagen.

H. influenzae und H. parainfluenzae stellen keine homogenen Spezies dar; es lassen sich vielmehr verschiedene Biovare der beiden Arten aufstellen, die in den folgenden Abschnitten noch erläutert werden.

H. parahaemolyticus und H. paraphrohaemolyticus werden nicht mehr als eigenständige Arten angesehen, sondern den Biovaren 2 und 3 von H. parainfluenzae zugeordnet. Allein die Fähigkeit zur β -Hämolyse, die auch nicht regelmäßig nachzuweisen ist, rechtfertigt nicht die Einordnung als eigenständige Spezies.

H. aegyptius soll aufgrund seiner Ähnlichkeit mit H. influenzae als Biovar 3 dieser Spezies klassifiziert werden.

Die Stellung von H. aphrophilus ist unsicher, da diese Spezies Hämmin und NAD synthetisieren kann. Diese Bakterien sind möglicherweise verwandt mit der Spezies Actinobacillus actinomycetemcomitans.

Zusätzlich wurden vier unbenannte Taxa von V-Faktor-abhängigen Hämophilen erkannt. Für eine Gruppe hat KILIAN (53) die Bezeichnung H. segnis vorgeschlagen. Alle Stämme dieser Spezies wurden aus dem Oropharynx, aus Speichel und dentalen Plaques isoliert. Die übrigen Gruppen wurden vorläufig als Taxon A, B und C bezeichnet. Die Differenzierungskriterien sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3

Kriterien zur Differenzierung der von KILIAN (53) vorgeschlagenen
Arten und Taxa

	X-Faktor-Bedarf	V-Faktor-Bedarf	Indol	Urease	Ornithindecarboxylase	H ₂ S	Hämolyse	Glukose	Saccharose	Lactose	Xylose	Deoxyribose	Katalase	Oxidase	durch CO ₂ verbessertes Wachstum
H. segnis	-	+	-	-	-	-	-	w	w	-	-	-	w	-	-
Taxon A	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	3/4	+	+	-	-
Taxon B	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	3/4	+	+	+	-
Taxon C	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	3/5	+	-	4/5

w = schwach positive Reaktion

V-Faktor-abhängige Stämme mit β -Hämolyse, die von Schweinen isoliert und bisher der Spezies *H. parahaemolyticus* zugeordnet worden waren, unterscheiden sich deutlich von Stämmen menschlichen Ursprungs und sollten *H. pleuropneumoniae* genannt werden.

H. piscium soll aus der Gattung *Haemophilus* ausgegliedert werden.

2.4. Taxonomie nach Bergey's Manual (9th edition)

In der neuesten Ausgabe von Bergey's Manual (10) sind nunmehr 19 Spezies der Gattung *Haemophilus* zugeordnet, davon 3 Spezies "incertae sedis".

H. suis, *H. gallinarum* und *H. influenzae murium* werden nicht mehr erwähnt. Von den Spezies "incertae sedis" sind *H. putorii*, *H. citreus* und *H. ovis* weggefallen, da für diese Arten keine Typstämme existieren.

H. aegyptius wird als gesicherte Spezies aufgenommen, nach den Vorschlägen von KILIAN (53) auch *H. pleuropneumoniae* und *H. segnis*. Neue Spezies sind weiter *H. paracuniculus* und *H. avium*. Die Tabelle 4 ergänzt Tabelle 1 und beschreibt die neuen Spezies. Deren neue Differenzierungskriterien sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Spezies "incertae sedis" sind nunmehr *H. somnus*, *H. agni* und *H. equigenitalis*. Ihnen fehlt die deutliche Abhängigkeit von den Wachsfaktoren und somit ein wichtiges Kriterium für die Zugehörigkeit zur Gattung *Haemophilus*.

Tab. 4

Neue Arten der Gattung *Haemophilus* nach Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (9th edition)
Ergänzung zu Tab. 1

Spezies	erste Beschreibung	natürliches Vorkommen	Erkrankungen	Besonderheiten
<i>H. aegyptius</i>	Trevisan 1889		akute oder subakute Konjunktivitis in warmen Ländern	78 %ige DNA-Homologie mit <i>H. influenzae</i>
<i>H. pleuropneumoniae</i>	Shope 1964		Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Arthritis bei Schweinen	ausgeprägte Virulenz
<i>H. paracuniculus</i>	Targowski und Targowski 1979	Hasen		
<i>H. segnis</i>	Kilian 1977	Oropharynx, besonders in dentalen Plaques		
<i>H. avium</i>	Hinz und Kunjara 1977	Geflügel		

incertae sedis:

<i>H. somnus</i>	Baillie 1969	Rinder	Sepsis, Meningoencephalitis, Infektionen der Atemwege und des Genitaltraktes bei Rindern	
------------------	--------------	--------	--	--

Spezies	erste Beschreibung	natürliches Vorkommen	Erkrankungen	Besonderheiten
H. agni	Kennedy, Frazier, Theilen und Biberstein 1958		Sepsis, Meningitis, Poly- arthritis, Myositis, Pneumonie und Mastitis bei Schafen	
H. equigenitalis	Taylor, Rosenthal, Brown, Lapage, Hill und Legros 1978	Pferde	Endometritis bei Stuten	

Tab. 5
Kriterien zur Differenzierung der neuen Arten der Gattung Haemophilus
nach Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (9th edition)
Ergänzung zu Tab. 2

	Porphyrinbildung	V-Faktor-Bedarf	Indolbildung	Urease	Ornithindecaboxylase	H ₂ S	Haemolyse	Glukose, Säure	(+)	Glukose, Gas	Saccharose, Säure	Laktose, Säure	Xylose, Säure	Mannitol, Säure	Deoxyribose, Säure	B-Galactosidase	A-Glucosidase	A-Fructosidase	Katalase	Oxidase	Haemagglutination	CO ₂ -Wachstum	Alkalische Phosphatase	Nitratreduktion
H. aegyptius	+	+	-	+	-	+	-	(+)	-	-	+	p	+	-	(+)	-	-	-	p	+	-	-	+	+
H. pleuropneumoniae	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	p	+	+	+	+	-	-	p	+	-	-	+	+
H. paracuniculus	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+
H. segnis	+	+	-	-	-	-	-	w	+	-	w	p	p	p	-	p	-	-	p	-	-	-	+	+
H. avium	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	p	p	p	-	p	-	-	+	+	-	-	+	+
<u>incertae sedis:</u>																								
H. somnus	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	d	-	-	-	+	-	+	+	+
H. agni	+	-	-	d	+	-	-	+	-	-	-	-	w	w	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
H. equigenitalis	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-

(+) 2 90 % verzögert positive Reaktion

w schwach positive Reaktion

+ 2 90 %

d 11-89 % positiv

- 10 % positiv

2.5. Biovare (Biotypen)

2.5.1. Biovare von Haemophilus influenzae

Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenität der untersuchten Stämme (88), und des unterschiedlichen biochemischen Verhaltens bei der Indolbildung (44), der Spaltung von Kohlehydraten (100) und von Harnstoff (42) sowie der Vielfalt antigener Strukturen (81) erschien die Spezies *H. influenzae* schon seit längerem als inhomogene Gruppe von Bakterien. Aus diesem Grunde untersuchte KILIAN (53) in einer umfassenden Studie das biochemische Verhalten innerhalb der Spezies *H. influenzae* und gliederte sie in fünf Biovare, deren Reaktionsmuster in Tabelle 6 dargestellt ist.

Drei in dieser Ordnung nicht klassifizierbare Stämme (Ornithin-decarboxylase +, Indol -, Harnstoff -) wurden als sechster Biovar installiert. Die Existenz dieses Biovar wurde von OBERHOFER und BACK (73) bestätigt.

KILIAN (53) fand Biovar 1 mit wenigen Ausnahmen nur bei akuten Infektionen, 73 % bildeten eine Kapsel, überwiegend vom Typ b. Biovar 2 und 4 wurden sowohl bei Infektionen als auch im Nasenrachenraum Gesunder nachgewiesen. Biovar 3 wurde fast ausschließlich bei Konjunktivitis, Biovar 5 ausnahmslos bei Ohrinfektionen isoliert.

GRATTEN (34) beschrieb 1983 einen Stamm *H. influenzae* (Ornithin-decarboxylase -, Indol +, Harnstoff -) aus Papua-Neuguinea als möglichen Biovar 7.

SOTTNEK und ALBRITTON (98) fanden 1984 bei der Prüfung von bisher nicht klassifizierbaren Stämmen einen achten Biovar (Ornithin-decarboxylase -, Indol -, Harnstoff -).

Tab. 6
Differenzierungskriterien der Biovare 1 bis 8 von H. influenzae

	H. influenzae	Porphyrinbildung	V-Faktor-Bedarf	Indolbildung	Urease	Ornithindecarboxylase	H ₂ S	Haemolyse	Glukose, Säure	Glukose, Gas	Saccharose, Säure	Laktose, Säure	Xylose, Säure	Mannitol, Säure	Deoxyribose, Säure	B-Galactosidase	α-Glucosidase	α-Fructosidase	Katalase	Oxidase	Haemagglutination	CO ₂ -Wachstum	Alkalische Phosphatase	Nitratreduktion
Biovar 1	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Biovar 2	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	p	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Biovar 3	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	p	-	+	-	-	-	+	+	p	-	+	+
Biovar 4	-	-	+	-	+	+	p	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	p	+	-	-	+	+
Biovar 5	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Biovar 6	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Biovar 7	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Biovar 8	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	v	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+

d = 11 bis 89 % der Stämme positiv

v = variabel

2.5.2. Biovare von Haemophilus parainfluenzae

Wie SIMS (94) schon im Jahre 1970 vermutete, bildet auch diese Spezies eine inhomogene Gruppe von Bakterien. Die von KILIAN (53) bestimmten Kriterien gestatten die Differenzierung von 3 Biovaren, deren Reaktionsmuster in Tabelle 7 zusammengestellt sind. Der Biovar 1 wurde vorwiegend aus menschlichem Speichel, Sputum, Eiter, Zahnbelägen und verschiedenen Entzündungsherden gezüchtet. Den Angehörigen der Spezies *H. haemolyticus* und *H. paraphrohaemolyticus* gebührt nach der Auffassung von KILIAN (53) kein besonderer Status. Er ordnete sie den Biovaren 2 oder 3 von *H. parainfluenzae* zu, da die β -Hämolyse nicht regelmäßig nachweisbar war.

Tab. 7
Differenzierungskriterien der Biovare 1 bis 3 von H. parainfluenzae

	Porphyrinbildung	V-Faktor-Bedarf	Indol	Urease	Ornithindecarboxylase	H ₂ S	Haemolyse	Glukose, Säure	Glukose, Gas	Saccharose, Säure	Laktose, Säure	Xylose, Säure	Mannitol, Säure	Deoxyribose, Säure	B-Galactosidase	γ-Glucosidase	γ-Fructosidase	Katalase	Oxidase	Haemagglutination	CO ₂ -Wachstum	Alkalische Phosphatase	Nitratreduktion
H. parainfluenzae																							
Biovar 1	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	d	+	-	-	+	+
Biovar 2	+	+	-	+	+	+	d	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	d	+	-	-	+	+
Biovar 3	+	+	-	+	-	+	d	+	-	+	-	-	-	-	d	-	-	+	+	-	-	d	+

d = 11 bis 89 % der Stämme positiv

3.0. ROLLE DES GENUS HAEMOPHILUS IN DER MEDIZIN UND BEDEUTUNG DER THERAPIE MIT PENICILLINEN

3.1. Vorkommen

Alle Spezies der Gattung Haemophilus haben ihr natürliches Vorkommen bei Mensch oder Tier. Für die meisten besteht eine strenge Wirtsspezifität, mit Ausnahme von *H. parainfluenzae*, der sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Tieren nachgewiesen werden kann.

3.1.1. Vorkommen beim Menschen

Der Mensch ist Wirt für *H. influenzae*, *H. haemolyticus*, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. paraphrohaemolyticus*, *H. aphrophilus*, *H. aegyptius*, *H. ducreyi* und *H. segnis*. Die genannten Spezies sind Bestandteile der Normalflora des Oropharynx und des oberen Respirationstraktes, teilweise auch des Urogenitaltraktes, mit Ausnahme von *H. aegyptius* und *H. ducreyi*. Gesunde Träger dieser beiden Spezies sind nicht bekannt.

3.1.2. Vorkommen beim Tier

H. parasuis und *H. pleuropneumoniae* finden sich im oberen Respirationstrakt von Schweinen, *H. paragallinarum* und *H. avium* im Respirationstrakt von Geflügel. *H. haemoglobinophilus* wurde aus dem Präputialsack von Hunden, *H. paracuniculus* aus dem Gastrointestinaltrakt von Hasen isoliert. *H. parainfluenzae* wurde bei Affen, Schweinen, Hasen und Ratten nachgewiesen. Gesunde Träger von *H. pleuropneumoniae* sind nicht bekannt.

3.1.3. Humanpathogene Arten

Der wichtigste Infektionserreger innerhalb der Gattung *Haemophilus* ist *H. influenzae*. Bei dieser Spezies ist zwischen unbekapselten und bekapselten, serologisch typisierbaren Stämmen zu unterscheiden. Die ersteren sind zu 50 - 80 % Bestandteile der Normalflora gesunder Personen. Die bekapselten Varianten sind bei Gesunden viel seltener nachzuweisen, am häufigsten *H. influenzae* Sero var b in 2 - 4 % (107).

Bekapselte und unbekapselte Stämme unterscheiden sich in ihrer Virulenz. Die Bekapselten verursachen schwere, invasiv verlaufende Erkrankungen, die Unbekapselten eher leichte, lokalisierte Entzündungen, wie Otitis media, Sinusitis und Exazerbationen der chronischen Bronchitis. Infektionen mit bekapselten Stämmen zeigen unbehandelt eine hohe Letalität. Von den 6 Serovaren a - f ist der Sero var b am wichtigsten. Nach WEINSTEIN (114) ist er für bis zu 95 % aller *Haemophilus*infektionen bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 3 Jahren verantwortlich zu machen. Mit zunehmendem Alter finden sich auch die anderen Serovare häufiger (122), doch liegen bisher nur einzelne Fallberichte vor.

Die schwerste Infektion durch *H. influenzae* ist die Meningitis; sie führt unbehandelt immer zum Tode und repräsentiert fast zwei Drittel aller bakteriellen Meningitiden im Kindesalter. Die Infektion erfolgt über die Atemwege und erreicht durch hämatogene Streuung, oft ausgehend von einer Sinusitis, Otitis media oder Pneumonie, die Meningen. Die Meningitis hinterläßt bei den geheilten Patienten oft (bis 30 %) neurologische Schäden.

Septisch verlaufende Infektionen manifestieren sich auch als

Epiglottitis, Zellulitis, Pneumonie, Endocarditis oder Osteomyelitis. *H. influenzae* ist der häufigste Erreger der Epiglottitis bei Kindern und Erwachsenen.

Die Otitis media wird in etwa 25 % der Fälle durch *H. influenzae* verursacht. Sowohl bekapselte wie unbekapselte Stämme werden gefunden; die letzteren überwiegen deutlich, besonders bei Infektionen, die nicht mit einer Meningitis einhergehen (37). Infektionen durch bekapselte Stämme treten, von der Epiglottitis abgesehen, vorwiegend im Kindesalter auf. Ungefähr die Hälfte aller Kinder erleidet im ersten Lebensjahr eine Infektion durch *H. influenzae*; bis zum dritten Jahr hat fast jedes Kind eine *Haemophilus*-Infektion durchgemacht. *H. influenzae* ist demnach eine der häufigsten Ursachen von bakteriellen Infekten von Kindern unter 5 Jahren.

Durch wiederholte Kontakte und mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit der systemischen Infektionen ab. Die zunehmende Immunität ist auf die Produktion humoraler komplementabhängiger Antikörper gegen die Kapselantigene zurückzuführen, was schon im Jahre 1933 von FOTHERGILL (28) erkannt worden war. Die gleichen Antikörper können auch durch *E. coli* 0 75:K 100:H 5 induziert werden. Die Neugeborenen sind in den ersten Lebensmonaten durch spezifische Immunglobuline der Mutter geschützt.

Bei Erwachsenen findet sich *H. influenzae* überwiegend als Erreger von Sekundärinfektionen, besonders im Gefolge einer viralen Erkrankung oder bei herabgesetzter Abwehrfähigkeit. Infektionen durch andere Serovaren als Serovar b und nicht typisierbare Stämme sind beim Erwachsenen häufiger. WALLACE (112) hält diese nicht typisierbaren Stämme für die Hauptursache invasiver Erkrankungen, besonders von Pneumonien bei Erwach-

senen. Seit einigen Jahren zeigt sich jedoch der Sero-var b zunehmend auch bei Erkrankungen älterer Menschen. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß viele Erwachsene keine Antikörper gegen das Kapselantigen b besitzen. Das wird durch die häufige Antibiotikabehandlung von Infektionen erklärt, die die Entwicklung der Immunität verhindert (114). Die aktive Immunisierung mit Kapselpolysaccharid b führt bei Kindern, die älter als 18 Monate sind, und bei Erwachsenen zu einer ausreichenden Schutzwirkung. Dagegen ist die Immunantwort bei jüngeren Kindern gering (84).

Die ätiologische Bedeutung der übrigen *Haemophilus*-arten ist gering im Vergleich zu *H. influenzae*. Relativ am häufigsten wird *H. parainfluenzae* als Erreger von Endocarditiden und Meningitiden gefunden. In der Zeit von 1970 bis 1981 wurden von verschiedenen Autoren 44 Fälle von Endocarditis und von 1966 bis 1977 22 Fälle von Meningitis beschrieben (2). Auch einzelne Fälle von Hirnabszeß und Epiglottitis wurden bekannt. Eine Infektion durch *H. parainfluenzae* kommt wohl nur unter besonderen Umständen zustande (53). Solange die isolierten Erreger nur durch den Bedarf an Wachstumsfaktoren identifiziert werden, müssen solche Berichte sehr zurückhaltend bewertet werden.

Bisher wurden mehr als 100 Erkrankungsfälle durch *H. aphrophilus* dokumentiert, die Hälfte davon Endocarditiden. In der Häufigkeit folgt der Hirnabszeß (2).

Weitere humanpathogene Spezies sind *H. parahaemolyticus*, *H. paraphrohaemolyticus* und *H. paraphrophilus*. Diese Spezies wurden nach einzelnen Berichten bei verschiedenen Erkrankungen wie Endocarditis, Hirnabszeß oder Dentalabszeß isoliert. Bei den letzteren ist es oft kaum möglich, die ätiologische Bedeutung eindeutig zu klären (53).

H. aegyptius und *H. ducreyi* verursachen jeweils spezifische Erkrankungen. *H. aegyptius*, die früheren KOCH-WEEKS-Bakterien, verursachen akute oder subakute Konjunktivitiden, die in warmen Klimazonen auftreten; *H. ducreyi* ist der Erreger des Ulcus molle. Das Ulcus molle wird derzeit in Mitteleuropa selten beobachtet.

3.1.4. Tierpathogene Arten

H. pleuropneumoniae besitzt ausgeprägte Virulenz und verursacht ausgedehnte Lobärpneumonien mit fibrinöser Pleuritis beim Schwein, bei hämatogener Streuung auch Meningitis oder Arthritis. *H. parasuis* verursacht ebenfalls Infektionen bei Schweinen.

H. paragallinarum ist der Erreger der als Coryza bekannten Atemwegserkrankung beim Geflügel. Ob auch *H. paracuniculus*, *H. avium* und *H. haemoglobinophilus* Infektionen beim Tier verursachen können, ist bisher nicht bekannt.

3.2. Therapie

3.2.1. Kurze Darstellung der Entwicklung der Penicilline

Penicilline gehören zusammen mit den Cephalosporinen zur Klasse der Betalaktamantibiotika. Die Grundstruktur der Moleküle ist der Betalaktamring.

Die antibiotische Wirkung des Penicillins erkannte FLEMING 1929, als er die Bildung eines Hemmhofs durch einen Schimmelpilz auf einer Staphylokokkenplatte beobachtete. FLEMING veröffentlichte seine Beobachtung (27), doch die Reaktion war gering. Im Laufe seiner Versuche stellte FLEMING damals schon

fest, daß *H. influenzae* durch Penicillin nicht in seinem Wachstum beeinträchtigt wurde und daß es möglich war, *H. influenzae* mit Hilfe von Penicillin aus Mischkulturen zu isolieren.

Nach etwa 10 Jahren stand das Penicillin G in etwas größeren Mengen rein zur Verfügung. Jetzt fand man auch, daß *H. influenzae* keineswegs unempfindlich gegen Penicillin ist, sondern für die Abtötung nur höhere Konzentrationen erforderlich waren.

Produziert wurde Penicillin G von *Penicillium chrysogenum*. Durch Zugabe von anderen biochemischen Vorstufen der Seitenkettenstrukturen entsteht das säurebeständige und daher oral anwendbare Penicillin V. Zur gleichen Gruppe gehören die halbsynthetisch gewonnenen Substanzen Propicillin und Azidocillin. Das Wirkungsspektrum von Penicillin G und der Oralpenicilline ist gleich, Hauptindikationen sind Infektionen durch gram-positive Erreger.

Im Jahre 1957 gelang SHEEHAN die Synthese eines Penicillinmoleküls. Zwei Jahre später isolierte BACHELOR die Aminopenicillansäure. So wurde es möglich, Penicillin und andere Beta-laktamstrukturen halbsynthetisch herzustellen und durch Veränderungen der Seitenkette gezielt nach neuen Wirkstoffen mit neuen Eigenschaften zu suchen. Besonders auffällig war die schnell wachsende Penicillinresistenz von Staphylokokken, die man auf die sog. Penicillinase zurückführte.

Der Austausch von Gruppen in der Seitenkette des Benzylpenicillinmoleküls führte zum ersten penicillinasefesten Penicillin, dem Methicillin. Es folgten die heute gebräuchlichen, durch die Penicillinase nicht hydrolysierbaren Substanzen Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin. Diese unterscheiden sich nur in pharmakokinetischer Hinsicht. Ihre Wirkung auf Penicillin G-empfindliche Keime ist stark reduziert.

Der Nachteil all dieser Substanzen war die bis auf wenige Ausnahmen fehlende Wirkung auf gram-negative Bakterien. Durch Einführung einer α -Aminogruppe in die Seitenkette entstand das Ampicillin, das auch gegenüber vielen gram-negativen Bakterien eine ausgeprägte bakterizide Wirkung aufweist. Davon abgeleitet sind die beiden Ampicillinester Pivampicillin und Bacampicillin und das Ampicillinanalogon Amoxycillin, die bei gleichem Spektrum eine deutlich verbesserte Resorption zeigen. Amoxycillin zeichnet sich darüber hinaus durch eine raschere bakterizide Wirkung aus.

Die weiterhin fehlende *Pseudomonas*-Aktivität wurde durch Kopplung einer Carboxylgruppe an die Seitenkette verbessert, die zur Gruppe der Carboxypenicilline führte. Derivate sind Carindacillin, Ticarcillin und Pirbenicillin.

Durch Substitution der Aminogruppe in der Ampicillinseitenkette entstanden als weitere Substanzgruppe die Acylureidopenicilline Azlocillin und Mezlocillin und das Acylaminopenicillin Piperacillin. Alle drei Substanzen besitzen ein deutlich verbreitetes Spektrum im Vergleich zu Ampicillin, sind aber oral nicht anwendbar. Ein weiteres Breitspektrumpenicillin ist das Mecillinam aus der Gruppe der Amidino-Penicilline.

Nächstes Ziel war die Entwicklung eines Penicillins, das stabil ist gegenüber verschiedenen Betalaktamasen der gram-negativen Organismen. Ein Oxymethyl-Derivat des Ticarcillins, das Temocillin zeichnet sich durch eine ausgeprägte Betalaktamase-Stabilität aus und erfaßt alle gram-negativen Stäbchen außer *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacteroides fragilis*. Temocillin ist auch hoch wirksam gegen Betalaktamaseproduzierende Stämme von *H. influenzae*.

Ziele der weiteren Forschung auf dem Penicillingebiet sind Verbindungen mit wesentlich erhöhter Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* und einige Enterobacteriaceen, die den Cepha-

losporinen der dritten Generation an antibakterieller Aktivität gleichwertig sind und diese bei vorliegender Resistenz ersetzen können (87).

3.2.2. Die Therapie der Haemophilusinfektionen

Die Therapie von Haemophilusinfektionen muß die unterschiedlichen Krankheitsverläufe berücksichtigen. Schwere systemische Erkrankungen, die unbehandelt mit großer Letalität belastet sind, erfordern den schnellen Einsatz einer antibiotischen Therapie. Die dafür gebräuchlichen Substanzen sind in erster Linie Penicilline, dann Cephalosporine, Chloramphenicol und auch Makrolidantibiotika. Für Lokalinfectionen können auch Tetracycline und Cotrimoxazol eingesetzt werden. Für die Therapie des Ulcus molle empfiehlt sich die Anwendung von Sulfonamiden, da die Wirkung von Penicillin gegen *H. ducreyi* nicht ausreichend ist.

Aminopenicilline - Ampicillin

Mit Ampicillin wurde 1964 das Mittel der Wahl für Infektionen durch Haemophilusarten außer *H. ducreyi* eingeführt. Ampicillin und die verwandten Aminopenicilline konnten ohne Einschränkung gebraucht werden, bis im Jahre 1974 erstmals über das Vorkommen Ampicillin-resistenter Stämme von *H. influenzae* berichtet wurde (19). Dies bedeutet, daß in Regionen mit häufigem Vorkommen von Betalaktamasebildnern die alleinige Anwendung von Ampicillin oder seinen Derivaten keine ausreichende Sicherheit bietet. In den USA wurde deshalb gefordert, daß die Initialtherapie invasiver Erkrankungen bis zum Nachweis der Ampicillin-Empfindlichkeit Chloramphenicol enthalten sollte (58).

Infektionen des oberen Respirationstraktes einschließlich Sinusitis und Otitis media können in der Regel oral therapiert werden. Hierfür sind aufgrund verbesserter Resorption Amoxycillin oder die beiden Ampicillinester Pivampicillin und Bacampicillin besonders gut geeignet. Die genannten Substanzen sind bei Otitis media, Sinusitis und akuten Exazerbationen von chro-

nischen Bronchitiden in gleichem Maße gut wirksam (38,41,60). Amoxycillin soll in den Atemwegssekreten höhere Konzentrationen erreichen als die anderen Aminopenicilline (63).

Andere Penicilline

Penicillin G, die analogen Oralpenicilline Penicillin V und Propicillin sowie die Penicillinase-stabilen Penicilline sind für die Behandlung von Erkrankungen durch Haemophilusarten nicht geeignet. Auch die Carboxypenicilline Carbenicillin, Carindacillin, Carfecillin und Ticarcillin bringen keine Vorteile. Eine neue Substanz dieser Gruppe, das Temocillin, zeichnet sich durch hohe Betalaktamase-Stabilität aus und könnte deshalb für die Therapie durch Ampicillin-resistente Stämme von Bedeutung sein.

Gut geeignet zur parenteralen Anwendung sind die Acylaminopenicilline Azlocillin, Mezlocillin und Piperacillin, deren Anwendung allerdings ebenfalls durch fehlende Betalaktamase-Stabilität eingeschränkt wird. Neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen die Kombinationen von Betalaktamase-empfindlichen Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure oder Sulbactam. BEEUWKES (7) hatte gute Ergebnisse bei chronischen Atemwegserkrankungen mit der Kombination von Amoxycillin und Clavulansäure.

Cephalosporine

Keine oder nur geringe Wirkung zeigen die klassischen parenteralen Cephalosporine Cephalotin, Cefaloridin, Cefazolin, Cefazedon, Cefacetril und Cefapirin. Cefamandol ist unsicher in der Wirkung bei hohen Keimzahlen und kann wegen schlechter Liquorgängigkeit nur bei Infektionen, die nicht das ZNS betreffen, eingesetzt werden (3). Besser geeignet scheinen Cefotaxim und Lamoxactam, die sowohl Ampicillin-empfindliche als auch resistente Stämme hemmen und bei eitriger Meningitis therapeutisch wirksame Liquorkonzentrationen erreichen (93).

Gute Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo zeigt Ceftriaxon. Aufgrund seiner hohen Betalaktamase-Stabilität liegen die MHK-Werte für empfindliche sowie resistente Stämme von *H. influenzae* sehr günstig (110,120). CADOZ (18) berichtet über gute Behandlungserfolge bei Kindern mit purulenter Meningitis.

Von den Oralpenicillinen zeichnet sich allein Cefaclor durch eine gute Wirksamkeit gegen die *Haemophilus*arten aus.

3.2.3. Ampicillinresistenz der Gattung *Haemophilus*

Die ersten Berichte über das Versagen der Ampicillintherapie bei lebensbedrohlichen Erkrankungen durch *H. influenzae* erschienen in den Jahren 1968 und 1969. Die meisten Fälle ließen sich aber durch zu niedrige Dosierung oder sequestrierte Infektionsherde erklären (95). 1974 wurde vom Center for Disease Control in Atlanta über die Isolierung von *H. influenzae* Typ b mit einer MHK von 8 bzw. 16 mg/l für Ampicillin berichtet (19). In schneller Folge wurden weitere Fälle therapieresistenter Meningitis, Pneumonie, Sepsis, Epiglottitis und Otitis media aus verschiedenen Staaten der USA, Großbritannien und aus Deutschland beschrieben. Als Ursache für das Auftreten der resistenten Stämme wurde der extensive Gebrauch von Ampicillin seit Beginn der klinischen Anwendung im Jahre 1964 vermutet.

3.2.3.1. Mechanismus der Ampicillinresistenz

Die Ampicillinresistenz in der Gattung *Haemophilus* ist extrachromosomal; sie beruht auf dem Vorliegen extrachromosomaler genetischer Information in Form von autonomen, zirkulär geschlossenen DNS-Einheiten, die durch Konjugation übertragen

werden. Sie werden als Plasmide oder R-Faktoren bezeichnet. Die Plasmide verdoppeln sich selbständig, sind übertragbar und können wieder verloren gehen. Ihre Größe wird mit 3 bis 60×10^6 Daltons angegeben. Der R-Faktor trägt drei verschiedene Teilfaktoren, einen Resistenzübertragungsfaktor, Startsignale für die Replikation und Segmente für die Enzymkodierung (69). Die Resistenz ist auf genau definierten DNS-Abschnitten lokalisiert, diese werden Transposons genannt. Für die Ampicillinresistenz werden die Ap^r -Gene abgekürzt als Transposon TnA bezeichnet. Diese DNS-Abschnitte können selbständig transponiert werden; die Transposition kann zwischen Plasmiden oder zwischen Plasmid und Chromosom stattfinden. Das Resistenzplasmid führt bei *Haemophilus* zur Synthese einer Betalaktamase vom TEM-1-Typ (105).

SCHEIFELE (92) hält es für möglich, daß *H. parainfluenzae* als Vektor für die Verbreitung von Resistenzgenen in Betracht kommt. Er konnte in Rachenabstrichen von 266 ambulant untersuchten Kindern in 72 % Betalaktamase-positive *H. parainfluenzae* nachweisen. FARRAR (25) glaubt aufgrund des ähnlichen Substratprofils der von *Haemophilus* bzw. *Klebsiella pneumoniae* produzierten Betalaktamase, daß letztere möglicherweise der Übertragungsorganismus ist, da diese Spezies häufig im Respirationstrakt von Klinikpersonal oder bei Patienten nach antibiotischer Therapie gefunden wird. Ursachen für die im Vergleich zu anderen Gattungen verzögert aufgetretenen Resistenzerscheinungen könnten zum einen die relativ niedrige Enzymproduktion, zum anderen die fehlende Penetrationsbarriere für Betalaktamantibiotika in der äußeren Membran sein (66,91). Neben der Betalaktamase-vermittelten Ampicillinresistenz existiert die sog. "intrinsic resistance", die jedoch sehr selten beobachtet wird (74).

3.2.3.2. Häufigkeit der Ampicillinresistenz

Das Vorkommen Ampicillin-resistenter Stämme variiert stark je nach geographischer Lage. Lange Zeit lagen die Zahlen unter 10 %, doch in den USA sind mittlerweile bis zu 35 % der Isolate Betalaktamasebildner (14). Für die BRD gibt BRAVENY (14) im Rahmen einer multizentrischen Studie mit insgesamt 523 Isolaten von *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* 1,7 % resistente Organismen an.

HOWARD (40) fand 1977 in Großbritannien unter 952 Isolaten 1,6 % Betalaktamasebildner, 1982 war der Anteil auf 6,2 % gestiegen (79). Ein Jahr später ermittelte MEHTAR (67) ebenfalls in Großbritannien eine Resistenzrate von 15,1 %. Ebenfalls 1983 gibt eine Arbeit aus Norwegen Ampicillinresistenz in einer Häufigkeit von 3,6 % an (68). Einen ähnlichen Prozentsatz von 4 % nennt eine Schweizer Arbeit 1984 (12).

In den Jahren 1981 bis 1984 wurde an 1005 Stämmen, die von Patienten des Klinikums Großhadern der Universität München stammten, der Nitrocefintest durchgeführt. Vier der Isolate zeigten eine positive Reaktion, das sind 0,4 %.

4.0. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Bakterienstämme und Nährböden

4.1.1. Teststämme

Die Untersuchung wurde an 392 Stämmen verschiedener *Haemophilus*-arten durchgeführt.

377 Stämme wurden aus Proben für die klinisch-mikrobiologische Diagnostik isoliert, davon 362 Stämme aus dem Respirations-trakt. Die Tabelle 8 zeigt die Herkunft der Isolate. Von jedem Patienten wurde jeweils nur ein Stamm in die Studie aufgenommen.

Tab. 8

Herkunft der untersuchten Stämme

n = 377

Sputum	308
Endotracheale Aspiration	42
Bronchoskopie	12
Rachenabstrich	5
Ohrabstrich	3
Kieferhöhlenabstrich	1
Wundabstrich	2
Urin	2
Hirnabszeß	1
Liquor	1

Der hohe Anteil von Isolaten aus den Atemwegen ist darauf zurückzuführen, daß zu der Zeit, als die Stammsammlung angelegt wurde, im Klinikum Großhadern der Universität München nur die Abteilungen für Innere Medizin, Neurologie und Neuro-

chirurgie belegt waren und Atemwegsinfektionen deshalb im Vordergrund standen.

Auswahlkriterien zur Aufnahme in die Stammsammlung waren ein positives Ammenphänomen und das Vorliegen gram-negativer Stäbchen im Grampräparat.

15 Betalaktamase-positive Stämme von *H. influenzae* wurden von Dr. Richard KAMMER von den Eli Lilly Research Laboratories, Indianapolis, USA, zur Verfügung gestellt.

4.1.2. Kontrollstämme

Standardstämme der Biovare 1 - 5 von *H. influenzae* wurden von Dr. Mogens KILIAN, Department of Microbiology, The Royal Dental College Aarhus, Dänemark, zur Verfügung gestellt. Diese Stämme tragen folgende Bezeichnungen: *H. influenzae* Biovar 1 NCTC 8465=Hk 390, Biovar 2 NCTC 8469=Hk 396, Biovar 3 NCTC 4560=Hk 387, Biovar 4 NCTC 8470=Hk 397, Biovar 5=Hk 283. Ein Stamm *H. parainfluenzae* mit der Bezeichnung NCTC 4101 wurde bei der National Collection of Type Cultures in Colindale, London, bestellt. Diese Stämme dienten bei der Bestimmung der Spezies und Biovare als Kontrolle.

4.1.3. Haltung der Stammsammlung

Die Teststämme wurden auf Kochblut-Agar isoliert und auf Kochblut-Schrägagar überimpft. Die Röhrchen wurden mit Gummistopfen verschlossen und bei -70°C aufbewahrt.

Die Betalaktamase-positiven Stämme wurden in Eppendorf-Küvetten mit 2 ml fetalem Kälberserum (Boehringer Mannheim) suspendiert und bei -70°C aufbewahrt. Die Betalaktamase-Akti-

vität wurde bei den Subkulturen regelmäßig durch den Nitro-
cefintest geprüft.

Die Standardstämme der verschiedenen Biovare wurden ebenfalls
in fetalem Kälberserum aufbewahrt.

4.2. Methoden

4.2.1. Bestimmung der Spezies und Biovare

Die Differenzierung und Biotypisierung wurde in Anlehnung
an die Untersuchungen von KILIAN (53) vorgenommen. In Ta-
belle 9 sind die geprüften Kriterien zusammengestellt.

Tab. 9

Geprüfte Eigenschaften von Haemophilus-Spezies

V-Faktor-Bedarf

X-Faktor-Bedarf

Porphyrinsynthese

Indol

Harnstoff

Ornithindecaboxylase

H₂S

Glukose, Säure

Saccharose

Laktose

Xylose

Ribose

Katalase 1)

Oxydase 1)

1) nur H. segnis und H. parasuis

Für die Untersuchungen wurden die Stämme aus der Sammlung auf MÜLLER-HINTON-Agar mit Zusatz von 1 % IsoVitaleX (BBL) und 1 % Hämoglobin (BBL) überimpft und 2 Tage in einer feuchten Atmosphäre mit 5 % CO₂ bei 35°C bebrütet.

4.2.1.1. Bestimmung des Bedarfs an X- und V-Faktor

Zur Bestimmung des Bedarfs an Faktor X (Hämin) und Faktor V (NAD) wurden die Stämme auf Trypticase-Soy-Agar (BBL) ausgestrichen; in das Inokulum wurden Testplättchen mit X-, V- und X+V-Faktor (Diagnostic Discs Oxoid) plaziert. Das Testresultat, Wachstum in der engeren Umgebung der Testplättchen, wurde nach zweitägiger Bebrütung abgelesen.

4.2.1.2. Porphyrintest

Im Porphyrintest wird die Fähigkeit, Porphyrin aus Delta-Aminolaevulinsäure zu bilden, nachgewiesen.

Das folgende Testmedium wurde verwendet: 2 mM Delta-Aminolaevulinsäure (Sigma, lot 118 C-264) und 0,8 mM Magnesiumsulfat (Merck) wurden in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (0,1 M Phosphatpuffer Sørensen), pH 6,9 gelöst. Die Lösung wurde durch Filtration sterilisiert und in Röhrchen mit je 3 ml Inhalt abgefüllt.

Das Testmedium wurde mit den zu prüfenden Stämmen kräftig, d. h. bis zur deutlich sichtbaren Trübung, beimpft. Das Ergebnis wurde nach 12 Stunden Inkubation bei 35°C abgelesen. Der positive Porphyrintest ist an einer rosafarbenen Fluoreszenz im langwelligen UV-Licht (360 nm) zu erkennen. Zu schwache Beimpfung ergibt falsch-negative Resultate.

4.2.1.3. Nachweis der Indolbildung

Zum Nachweis der Indolproduktion wurde Trypticase-Soy-Broth (BBL) mit Zusatz von 0,1 g Delta-Tryptophan (Merck) und 10 ml IsoVitaleX (BBL) pro Liter verwendet. Das Testmedium wurde in Mengen zu 3 ml in Röhrchen abgefüllt und mit den Teststämmen bis zu deutlich erkennbarer Trübung beimpft. Die beimpften Röhrchen wurden 48 Stunden bebrütet. Die Indolbildung ist nach Auftropfen von Kovacs' Indolreagenz (Merck) durch Rotfärbung an der Oberfläche des Mediums zu erkennen.

4.2.1.4. Nachweis der Harnstoffspaltung

Die Fähigkeit zur Harnstoffspaltung wurde nach der Methode von LAUTROP (57) untersucht. Das Testmedium besteht aus 1,0 g KH_2PO_4 , 1,0 g K_2HPO_4 , 5,0 g NaCl, 0,01 g Phenolrot (Merck), gelöst in 1000 ml Aqua dest. und wird auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt. Nach der Sterilisation (20 Min. 121°C) wurden 10,4 ml durch Filtration sterilisierter 20 %iger Harnstofflösung zugegeben; das ergibt eine 1 %ige Lösung. Das Medium wurde in Mengen von 0,5 ml in enge Teströhrchen ($\varnothing$ 0,9 mm) abgefüllt, kräftig beimpft und 12 Stunden bei 35°C inkubiert. Harnstoffspaltung wird an der Rötung des ursprünglich gelben Mediums erkennbar; sie ist durch die Alkalisierung durch das entstandene Ammoniumcarbonat verursacht.

4.2.1.5. Nachweis der Ornithin-Decarboxylase

Die Aktivität der Ornithindecarboxylase wurde im Medium nach MØLLER geprüft (70). Das Medium bestand aus 5,0 g Proteose Pepton (Oxoid), 5,0 g Fleischextrakt (Oxoid), 0,5 g Glucose, 0,005 g Pyridoxal, 10,0 g Ornithinmonohydrochlorid (Merck) sowie 0,625 ml Bromkresolpurpur-Lösung (1,6 %) (Merck) und

2,5 ml Kresolrot-Lösung (0,2 %) (Merck) in 1000 ml Aqua dest.; pH 6-6,5. Jeweils 1 ml des Mediums wurde in Röhrchen abgefüllt, nach dem Beimpfen mit Paraffin überschichtet und 24 Stunden bei 35°C inkubiert. Bei positiver Reaktion ergab sich nach zwischenzeitlicher, durch Glukoseabbau erfolgter Gelbfärbung ein Farbumschlag nach Violett.

4.2.1.6. Bildung von H₂S

Zur Bestimmung der H₂S-Bildung wurde Trypticase-Soy-Broth (BBL) mit Zusatz von 1 % IsoVitaleX (BBL) verwendet, die in Mengen zu 5 ml in Röhrchen abgefüllt war. Das Medium wurde kräftig beimpft und über Nacht bei 35°C bebrütet. Zum Nachweis des H₂S wurde nach dem Beimpfen in der Kappe des Röhrchens ein Bleiacetatstreifen (Merck) frei hängend eingeklemmt. Die Bildung von H₂S zeigt sich durch die Schwarzfärbung des Teststreifens. Falsch-negative Resultate konnten durch Verlängerung der Inkubation korrigiert werden.

4.2.1.7. Fermentation von Kohlehydraten

Die Fermentation der Kohlehydrate wurde in Phenolred-Broth-Base mit folgender Zusammensetzung geprüft: 10,0 g Proteose-Pepton Nummer 3 (Difco), 1,0 g Fleischextrakt (Oxoid), 5,0 g NaCl, 0,02 g Phenolrot (Merck), 1000 ml Aqua dest. Diesem Basismedium wurde nach Sterilisation (20 Min., 121°C) 1% Iso-VitaleX (BBL) zugefügt. Das Medium wurde auf pH 7,6 eingestellt. Die Kohlehydrate Glukose, Saccharose, Laktose, Xylose und Ribose wurden als steril filtrierte Lösungen in einer Endkonzentration von 1 % zugefügt.

Die Testmedien wurden in Mengen von je 0,5 ml in die Testplatten für Radioimmunassays (Ausenzyme^R, Abbott) pipettiert.

Die Teststämme wurden in Ringer-Lösung zu einer dichten Aufschwemmung suspendiert; die einzelnen Kohlehydratmedien wurden mit je 3 Tropfen dieser Suspension beimpft. Die Platten wurden mit steriler Aluminiumfolie bedeckt und 3 Tage in normaler Atmosphäre bei 35°C bebrütet.

Die durch die Fermentation der Kohlehydrate bedingte Säuerung bewirkt den Umschlag des Indikators von rot nach gelb.

4.2.1.8. Nachweis der Oxidase

Die Oxidaseaktivität wurde nur bei *H. segnis* und *H. parasuis* geprüft.

Die Bakterienmasse mehrerer Kolonien wurde mit einer Platinöse vom Hämoglobin-Agar entnommen und auf Oxidase-Teststreifen (PathoTec, Zytochrome Oxidase, General Diagnostics) aufgetragen. Oxidasepositive Stämme haben den Streifen an der Auftragstelle innerhalb von 30 Sekunden blauschwarz (Indophenolblau) verfärbt.

4.2.1.9. Nachweis von Katalase

Katalasenachweis wurde nur bei *H. segnis* und *H. parasuis* durchgeführt. Katalase-positive Stämme bewirkten lebhaftes Schäumen sofort oder noch innerhalb 1 - 2 Minuten nach dem Einreiben der Kolonien in 3 %ige Wasserstoffperoxid-Lösung.

4.2.1.10. Nachweis von *H. influenzae* Serovar b

Bei allen Stämmen von *H. influenzae* wurde mittels Latex-Agglutination (BactigenTM *H. influenzae* Typ b, Wampole Labo-

ratories) das Vorhandensein von Kapselantigen Typ b geprüft.

4.2.2. Prüfung der Antibiotikaempfindlichkeit

4.2.2.1. Geprüfte Antibiotika

Die in dieser Studie geprüften Antibiotika, deren Bezugsquelle, die Chargen-Bezeichnung und die getesteten Konzentrationen sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Betalaktamase-positiven Stämme wurden bei jeder Substanz bis zu einer Konzentration von 256 mg/l getestet.

Geprüfte Antibiotika

Antibiotikum	Konzentration mg/l	Bezugsquelle	Chargenbezeichnung
Penicillin G	32 - 0,06	Serva, Heidelberg	31749 Control A
Oxacillin	256 - 4	Bayer, Leverkusen	2315 M 15
Cloxacillin	256 - 2	Beecham-Wülfig, Neuss	Standard Nr. 19
Dicloxacillin	256 - 2	Bayer, Leverkusen	Pt. 405522
Flucloxacillin	256 - 2	Beecham-Wülfig, Neuss	Batch-Nr. PH 859/A
Ampicillin	2 - 0,03	Lappe, Bergisch-Gladbach	Art. 1009, Analysen-Nr. DO 232
Pivampicillin	4 - 0,06	Thomae, Biberach	313733/61402
Amoxycillin	4 - 0,125	Beecham-Wülfig, Neuss	Standard Nr. 6
Azlocillin	4 - 0,0075	Bayer, Leverkusen	080676-401-R
Mezlocillin	4 - 0,0075	Bayer, Leverkusen	280576-301-R
Piperacillin	4 - 0,0075	Cyanamid, Wolfratshausen	722509, Okt. 78
Bay k 4999	2 - 0,0075	Bayer, Leverkusen	Pt 540004
Carbenicillin	2 - 0,03	Bayer, Leverkusen	4008 A 15
Pirbenicillin	256 - 0,06	Pfizer, Karlsruhe	Lot.-Nr. 9008-207-4 F
Ticarcillin	2 - 0,0075	Beecham-Wülfig, Neuss	Standard Nr. 5
Temocillin	4 - 0,0075	Beecham-Wülfig, Neuss	C. T. 10181
Mecillinam	256 - 2	Thomae, Biberach	Ch. B 90615 EXT. 19 AMT 1A1
Tetracyclin	8 - 0,06	Serva, Heidelberg	35866 Kontr. C
Chloramphenicol	4 - 0,06	Boehringer, Mannheim	404215

4.2.2.2. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen

Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden im Agardilutionstest auf MÜLLER-HINTON-Agar (BBL) mit Zusatz von 1 % IsoVitaleX (BBL) und 1 % Hämoglobin (BBL) bestimmt.

Die Antibiotika wurden in Aqua dest. gelöst, mit Ausnahme von Amoxycillin und Chloramphenicol, die in der jeweils höchsten Konzentration in Dimethylsulfoxid (Merck) gelöst wurden. Die Antibiotika wurden jeweils im Verhältnis 1:2 mit Aqua dest. weiter verdünnt. Die Testmedien mit Piperacillin wurden täglich frisch hergestellt, die übrigen Testplatten wurden bei 4°C aufbewahrt und innerhalb einer Woche verwendet.

Die Betalaktamase-negativen Stämme, die bei -70°C auf Kochblut-Schrägagar aufbewahrt worden waren, wurden bei Raumtemperatur aufgetaut, auf MÜLLER-HINTON-Agar mit IsovitaleX und Hämoglobin überimpft und 2 Tage bei 35°C in feuchter Atmosphäre mit 5 % CO₂ bebrütet. Die Stämme wurden auf Reinheit geprüft und dann in Trypticase-Soy-Broth mit Zusatz von 1 % IsovitaleX überimpft und sodann über Nacht bei 35°C bebrütet. Die bewachsene Bouillon wurde dann photometrisch (Photometer Eppendorf) mit unbeimpfter Bouillon auf einheitliche Trübung ($E = 0,145 - 0,150$, Filter 400 - 600 nm, Schichtdicke 1 cm) eingestellt. Bei dieser Dichte ergibt sich ein Inokulum von 10^4 koloniebildenden Einheiten (KBE) je Beimpfungspunkt. Die Betalaktamase-positiven Stämme wurden auf den selben Medien, jedoch mit Zusatz von 20 mg/l Ampicillin angezüchtet. Die Testsuspension wurde durch Einreiben der Kolonien in Trypticase-Soy-Broth mit Zusatz von IsoVitaleX auf die gewünschte Dichte eingestellt.

Die Suspensionen wurden mit einem Multipoint-Inoculator (Denley) auf die Testplatten übertragen. Bei jedem Versuchsansatz wurden 2 Kontrollstämme (10677-78; 13557-78) mitgeführt, außerdem wurden jeweils 2 Platten ohne Antibiotika zur Wachstumskontrolle

beimpft. Die Testsuspensionen wurden zusätzlich auf MÜLLER-HINTON-Agar mit IsoVitaleX und Hämoglobin ausgestrichen, um die Stämme auf Verunreinigungen zu prüfen. Sämtliche Platten wurden 2 Tage bei 35°C in feuchter Atmosphäre mit 5 % CO₂ bebrütet und dann ausgewertet.

Als minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde die jeweils niedrigste Konzentration ohne Wachstum bzw. mit weniger als 5 Kolonien je Beimpfungspunkt angegeben.

4.3. Statistische Auswertung

Die minimalen Hemmkonzentrationen der einzelnen Stämme wurden aus den Versuchsprotokollen in Tabellen übertragen, die Stämme aus den einzelnen Versuchen wurden fortlaufend numeriert. Die Auswertung der Testergebnisse wurde mit einem FORTRAN-Programm durchgeführt. Dazu wurden die Daten in einer zweidimensionalen Tabelle (MHK-Matrix) gespeichert. Eine Zeile der MHK-Matrix enthält folgende Daten für jeden einzelnen Stamm:

Spalte 1 - Spezies

Spalte 2 - Biovar

Spalte 3 - MHK Penicillin G

- Die weitere Reihenfolge bis Spalte 21 ist Tabelle 10 zu entnehmen -

Zur Vereinfachung der Eingabe wurden Spezies, Biotyp und MHK-Werte als ganze Zahlen kodiert, die Antibiotika von 3 bis 21 numeriert. Mit Hilfe der MHK-Matrix berechnete das Programm für die Gesamtzahl der Stämme, für einzelne Spezies und für einzelne Biotypen einer Spezies die Verteilung der MHK-Werte in absoluten Zahlen, in relativen und kumulativen Prozentzahlen für die einzelnen Antibiotika. Spezielle statistische Tests wurden nicht durchgeführt.

5.0. ERGEBNISSE

5.1. Verteilung der Spezies und Biovare

Die Tabelle 11 zeigt die Zahlen und Prozentsätze der unter den geprüften Stämmen gefundenen Spezies und Biovare.

Tab. 11

Verteilung der Spezies und Biovare (n = 377)

H. influenzae	146	38,7 %
Biovar 1	39	26,7 %
Biovar 2	21	14,4 %
Biovar 3	9	6,2 %
Biovar 4	22	15,1 %
Biovar 5	17	11,6 %
Biovar 6	36	24,6 %
Biovar 7	2	1,4 %
H. parainfluenzae	197	52,3 %
Biovar 1	140	71,1 %
Biovar 2	54	27,4 %
Biovar 3	3	1,5 %
H. segnis	12	3,2 %
H. parasuis	8	2,1 %
H. haemoglobinophilus	1	0,3 %
H. aphrophilus	1	0,3 %
Taxon A	3	0,8 %
Taxon B	8	2,1 %
nicht zuzuordnen	1	0,3 %

In der Spezies *H. influenzae* waren die 6 Biovare vertreten, die im Jahre 1982 bekannt waren. Nachdem 1983 von GRATTEN (34) auf einen Biovar 7 und 1984 von SOTTNEK (98) auf einen Biovar 8 von *H. influenzae* hingewiesen wurde, wurden die bis dahin nicht zuzuordnenden Stämme erneut geprüft. Zwei davon ließen sich dem Biovar 7 zuordnen.

Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Spezies und Biovare in Abhängigkeit vom Isolierungsmaterial.

53 (39,8 %) von 133 geprüften *H. influenzae*-Isolaten sind Sero-var b.

5.2. Antibiotikaempfindlichkeit

5.2.1. Tabellen mit detaillierter Darstellung

Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung für alle geprüften Antibiotika sind in den Tabellen 13-27 detailliert dargestellt, beim Vorliegen ausreichender Stammzahlen auch mit Angabe der kumulativen Prozentsätze. Im folgenden ist der Inhalt der verschiedenen Tabellen verzeichnet.

Minimale Hemmkonzentrationen der Betalaktamase-negativen Stämme

Haemophilus-Gesamtkollektiv	Tab. 13
Haemophilus influenzae Biovar 1	Tab. 14
Haemophilus influenzae Biovar 2	Tab. 15
Haemophilus influenzae Biovar 3	Tab. 16
Haemophilus influenzae Biovar 4	Tab. 17
Haemophilus influenzae Biovar 5	Tab. 18
Haemophilus influenzae Biovar 6	Tab. 19
Haemophilus influenzae Biovar 7	Tab. 20
Haemophilus influenzae - alle Stämme	Tab. 21
Haemophilus parainfluenzae Biovar 1	Tab. 22

Tab. 12

Herkunft und Verteilung der Spezies und Biovare

Material	n	H. influenzae																	nicht differenzierbar	
		gesamt	H. influenzae Biovar 1	H. influenzae Biovar 2	H. influenzae Biovar 3	H. influenzae Biovar 4	H. influenzae Biovar 5	H. influenzae Biovar 6	H. influenzae Biovar 7	H. parainfluenzae gesamt	H. parainfluenzae Biovar 1	H. parainfluenzae Biovar 2	H. parainfluenzae Biovar 3	H. segnis	H. parasuis	H. haemoglobinophilus	H. aphrophilus	Taxon A		Taxon B
Sputum		100	22	15	5	16	12	28	2	180	128	49	3	9	7	1		3	7	1
ENTA		33	15	5	2	2	4	5		8	6	2		1						
Bronchoskopie		5		1		1		3		7	4	3								
Rachenabstrich		2	1				1							1			1	1	1	
Ohrabstrich		3	1			2														
Kieferhöhlenabstrich		1			1															
Hirnabszeß		1			1															
Liquor										1	1									
Wundabstrich		1				1				1	1									
Urin														1	1					

Haemophilus parainfluenzae Biovar 2 Tab. 23

Haemophilus parainfluenzae Biovar 3 Tab. 24

Haemophilus parainfluenzae

- alle Stämme Tab. 25

Haemophilus spp. - Spezies außer

H.influenzae und H. parainfluenzae Tab. 26

Minimale Hemmkonzentrationen der Betalaktamase-positiven Stämme

Haemophilus influenzae und

Haemophilus parainfluenzae Tab. 27

Auf die Einzeldarstellung der übrigen Haemophilusspezies wurde aufgrund der kleinen Stammzahlen verzichtet.

Tab. 13

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen Haemophilusarten (n = 375)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Penicillin G	n	1																	
kumulativ %						3	15	36	112	70	78	54	5	1					
Oxacillin	n					1	5	14	44	63	84	98	99	100					
kumulativ %										1	1	1	23	40	61	48	92	90	19
Cloxacillin	n									1	1	1	7	17	33	46	71	95	100
kumulativ %											3	13	29	49	63	89	96	33	
Dicloxacillin	n										1	1	4	12	25	42	65	91	100
kumulativ %													7	14	49	53	72	104	76
Flucloxacillin	n												2	6	19	33	52	80	100
kumulativ %												4	14	40	72	58	93	75	19
Ampicillin	n					2	5	47	119	171	28	3							
kumulativ %					1	2	14	46	91	99	100								
Pivampicillin	n						4	22	80	116	143	9		1					
kumulativ %							1	7	28	59	97	99	99	100					
Amoxycillin	n						14	87	237	32	5								
kumulativ %							4	27	90	98	100								
Azlocillin	n			12	71	75	64	77	59	17									
kumulativ %			3	22	42	59	80	95	100										

Mezlocillin	n	4	10	84	49	64	64	70	26	4
kumulativ %		1	4	26	39	56	73	92	99	100
Piperacillin	n	2	14	49	56	62	59	60	21	2
kumulativ %		1	4	17	32	45	62	78	94	100
Bay k 4999	n	4	24	57	46	80	91	59	11	3
kumulativ %		1	8	23	35	56	80	96	99	100
Carbenicillin	n			39	94	155	80	6	1	
kumulativ %				10	35	77	98	99	100	
Pirbenicillin	n				8	57	95	98	83	26
kumulativ %					2	17	43	69	91	98
Ticarcillin	n		7	46	97	193	30	1	1	
kumulativ %			2	14	40	91	99	99	100	
Temocillin*	n						11	62	13	3
kumulativ %							12	77	91	94
Mecillinam	n							11	9	6
kumulativ %								3	5	7
Tetracyclin	n				3	35	47	167	107	7
kumulativ %					1	10	23	67	96	97
Chloramphenicol	n				2	18	92	189	63	11
kumulativ %					1	5	30	80	97	100

* n = 95

Tab. 14

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen Haemophilus influenzae, Biovar 1 (n = 39)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n																		
kumulativ %																			
Oxacillin	n																		
kumulativ %																			
Cloxacillin	n																		
kumulativ %																			
Dicloxacillin	n																		
kumulativ %																			
Flucloxacillin	n																		
kumulativ %																			
Ampicillin	n																		
kumulativ %																			
Pivampicillin	n																		
kumulativ %																			
Amoxycillin	n																		
kumulativ %																			
Azlocillin	n																		
kumulativ %																			

Tab. 15

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen Haemophilus influenzae, Biovar 2 (n = 21)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n																		
	kumulativ %																		
Oxacillin	n																		
	kumulativ %																		
Cloxacillin	n																		
	kumulativ %																		
Dicloxacillin																			
	kumulativ %																		
Flucloxacillin	n																		
	kumulativ %																		
Ampicillin	n																		
	kumulativ %																		
Pivampicillin	n																		
	kumulativ %																		
Amoxycillin	n																		
	kumulativ %																		
Azlocillin	n																		
	kumulativ %																		

Tab. 16

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen Haemophilus influenzae, Biovar 3 (n = 9)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Penicillin G	n																		
kumulativ %								3	3	1	2								
Oxacillin	n							33	67	78	100								
kumulativ %														5	1	1	2		
Cloxacillin	n												2	3		1	2		
kumulativ %													22	56	56	67	89	100	
Dicloxacillin	n												1	1	3	1		3	
kumulativ %													11	22	56	67	67	100	
Flucloxacillin	n												2	4	1		2		
kumulativ %													22	67	78	78	100		
Ampicillin	n						3	2	4										
kumulativ %							33	56	100										
Pivampicillin	n							1	2	2	4								
kumulativ %								11	33	56	100								
Amoxycillin	n							1	6	2									
kumulativ %								11	78	100									
Azlocillin	n				4	2	1	2											
kumulativ %					44	67	78	100											

Antibiotik	n	1	5	1	1
Mezlocillin	n	11	67	78	89
kumulativ %					100
Piperacillin	n	1	2	1	2
kumulativ %		11	33	56	67
Bay k 4999	n	2	3	2	2
kumulativ %		22	56	56	78
Carbenicillin	n		1	3	3
kumulativ %			11	44	78
Pirbenicillin	n				4
kumulativ %					3
Ticarcillin	n		2	2	5
kumulativ %			22	44	100
Temocillin*	n				2
kumulativ %					100
Mecillinam	n				
kumulativ %					
Tetracyclin	n			2	1
kumulativ %				22	33
Chloramphenicol	n				4
kumulativ %					44

Tab. 17

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus influenzae*, Biovar 4 (n = 22)

	.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥256
Penicillin G	n																	
kumulativ %							3	12	5	1	1							
Oxacillin	n						14	68	91	95	100							
kumulativ %												3	4	6	4	4	1	
Cloxacillin	n											14	32	59	77	95	100	
kumulativ %												2	2	7	5	5		1
Dicloxacillin	n											9	18	50	73	95	95	100
kumulativ %												1		9	6	5		1
Flucloxacillin	n											5	5	45	73	95	95	100
kumulativ %											1		5	11	3	1		1
Ampicillin	n				1	2	8	11				5	5	27	77	91	95	100
kumulativ %				5	14	50	100											
Pivampicillin	n						2	3	8	9								
kumulativ %							9	23	59	100								
Amoxycillin	n					1	3	13	3	2								
kumulativ %						5	18	77	91	100								
Azlocillin	n		1	6	8	6	1											
kumulativ %		5	32	68	95	100												

Tab. 18

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus influenzae*, Biovar 5 (n = 17)

	.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Penicillin G																		
kumulativ %							3	8	1	4	1							
Oxacillin							18	65	70	94	100							
kumulativ %												4	2	3	3	1	4	
Cloxacillin												24	35	53	70	76	100	
kumulativ %												2	2	3	6	2	2	
Dicloxacillin												12	23	41	76	88	100	
kumulativ %												1	2	2	7	2	1	2
Flucloxacillin												6	18	29	70	82	88	100
kumulativ %												2	2	8	2		3	
Ampicillin						2	4	11				12	23	70	82	82	100	
kumulativ %						12	35	100										
Pivampicillin								3	8	6								
kumulativ %								18	65	100								
Amoxycillin							3	12	2									
kumulativ %							18	88	100									
Azlocillin		2	4	2	5	3	1											
kumulativ %		12	35	47	76	94	100											

Tab. 19

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen Haemophilus influenzae, Biovar 6 (n = 36)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n																		
kumulativ %							1	6	22	5	2								
Oxacillin	n						3	19	80	94	100								
kumulativ %													3	5	12	8	5	3	
Cloxacillin	n												8	22	55	78	91	100	
kumulativ 5													2	5	8	11	7	3	
Dicloxacillin	n												6	19	42	72	91	100	
kumulativ %														3	8	7	11	6	1
Flucloxacillin	n													8	31	50	80	97	100
kumulativ %													3	6	10	11	5	1	
Ampicillin	n													8	25	53	83	97	100
kumulativ %																			
Pivampicillin	n																		
kumulativ %																			
Amoxycillin	n																		
kumulativ %																			
Azlocillin	n																		
kumulativ %																			

Tab. 20

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus influenzae*, Biovar 7 (n = 2)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥256
Penicillin G	n									1	1								
Oxacillin	n																		
Cloxacillin	n																2		
Dicloxacillin	n																2		
Flucloxacillin	n																	1	1
Ampicillin	n						1		1							1		1	
Pivampicillin	n							1			1								
Amoxycillin	n							1	1										
Azlocillin	n					1		1											
Mezlocillin	n						1	1	1										
Piperacillin	n								2										
Bay k 4999	n						1	1											
Carbenicillin	n							1	1										
Pirbenicillin	n									1	1								
Ticarcillin	n						1	1											
Mecillinam	n																1		1
Tetracyclin	n							1			1								
Chloramphenicol	n								1										

Tab. 21

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus influenzae* (n = 144)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n																		
kumulativ %						4	24	82	20	11	3								
Oxacillin	n					3	19	76	90	98	100								
kumulativ %												1	21	32	42	19	19	10	
Cloxacillin	n											1	15	37	66	80	93	100	
kumulativ %												3	12	28	38	29	24	9	1
Dicloxacillin	n											2	10	30	56	76	93	99	100
kumulativ %												7	13	45	32	29	13	5	
Flucloxacillin	n												5	14	45	67	87	96	100
kumulativ %												4	13	39	45	25	11	6	1
Ampicillin	n					3	22	49	69	1		3	12	39	70	87	95	99	100
kumulativ %						2	17	51	99	100									
Pivampicillin	n							1	9	30	50	54							
kumulativ %								1	7	28	62	100							
Amoxycillin	n							1	19	98	22	4							
kumulativ %								1	14	82	97	100							
Azlocillin	n		10	51	42	28	12	1											
kumulativ %			7	42	71	91	99	100											

Tab. 22

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus parainfluenzae*, Biovar 1 (n = 140)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n																		
kumulativ %							4	10	21	33	38	32	2						
Oxacillin	n						3	10	25	48	76	98	100						
kumulativ %														6	9	17	48	48	12
Cloxacillin	n													4	11	23	57	91	100
kumulativ %															8	18	39	53	22
Dicloxacillin	n														6	19	46	84	100
kumulativ %															2	13	27	53	45
Flucloxacillin	n														1	11	30	68	100
kumulativ %															16	19	53	41	11
Ampicillin	n					2	11	46	63	17	1				11	25	63	92	100
kumulativ %						1	9	42	87	99	100								
Pivampicillin	n						1	8	28	43	54	6							
kumulativ %							1	6	26	57	96	100							
Amoxycillin	n						8	43	83	6									
kumulativ %							6	36	96	100									
Azlocillin	n			1	14	20	18	36	39	12									
kumulativ %				1	11	25	38	63	91	100									

Tab. 24

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus parainfluenzae*, Biovar 3 (n = 3)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n						1				1	1							
Oxacillin	n														1		1	1	1
Cloxacillin	n															1	2		
Dicloxacillin	n															1	2		
Flucloxacillin	n														1		2		
Ampicillin	n						2		1										
Pivampicillin	n							1	1	1									
Amoxycillin	n						1	2											
Azlocillin	n				1	1	1												
Mezlocillin	n					1		1	1										
Piperacillin	n	1						2											
Bay k 4999	n			1			1	1											
Carbenicillin	n					2	1												
Pirbenicillin	n						1		1	1									
Ticarcillin	n					1	2												
Mecillinam	n																1	1	1
Tetracyclin	n						1		1										
Chloramphenicol	n								2	1									

Tab. 25

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen Haemophilus parainfluenzae (n= 195)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n																		
kumulativ %																			
Oxacillin	n					2	8	11	22	40	61	46	4	1					
kumulativ %						1	5	11	22	42	74	97	99	100					
Cloxacillin	n												1	7	13	20	65	70	19
kumulativ %													1	4	11	21	54	90	100
Dicloxacillin	n												1	10	26	50	78	30	
kumulativ %													1	6	19	45	84	100	
Flucloxacillin	n														4	17	35	74	65
kumulativ %															2	11	29	67	100
Ampicillin	n					2	2	17	58	90	24	2							
kumulativ %						1	2	11	40	87	99	100							
Pivampicillin	n							3	10	37	59	77	8	1					
kumulativ %								2	7	26	56	95	99	100					
Amoxycillin	n							12	58	117	8								
kumulativ %								6	36	96	100								
Azlocillin	n					1	17	27	23	59	51	17							
kumulativ %						1	9	23	35	65	91	100							

Tab. 26

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen *Haemophilus* spp. (n = 33)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥256
Penicillin G	n																		
kumulativ %						1	2	1	8	9	6	5	1						
Oxacillin	n				3	3	9	12	36	63	82	97	100						
kumulativ %													1	1	6	9	6	10	
Cloxacillin	n												3	6	24	51	69	100	
kumulativ %													1			8	12	10	2
Dicloxacillin	n												3	3	3	27	64	94	100
kumulativ %													1			4	8	15	5
Flucloxacillin	n												3	3	3	15	39	85	100
kumulativ %															6	8	12	7	
Ampicillin	n						7	11	11	3	1				18	42	79	100	
kumulativ %							21	55	88	97	100								
Pivampicillin	n							1	12	7	12	1							
kumulativ %								3	39	61	97	100							
Amoxycillin	n						1	9	21	2									
kumulativ %							3	30	94	100									
Azlocillin	n			1	3	5	12	5	7										
kumulativ %			3	12	27	63	79	100											

1 72 1

Tab. 27

Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) verschiedener Penicilline sowie von Tetracyclin und Chloramphenicol gegen die 8-Laktamasebildner von Haemophilus influenzae und Haemophilus parainfluenzae (n = 17)

		.004	.008	.015	.03	.06	.125	.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	256
Penicillin G	n													4	10	1		2	
	kumulativ %													23	82	88		100	
Oxacillin	n															14		1	1
	kumulativ %															82		94	100
Cloxacillin	n													13	1	1			2
	kumulativ %													76	82	88		100	
Dicloxacillin	n													13	1	1		2	
	kumulativ %													76	82	88		100	
Flucloxacillin	n													14		1		1	1
	kumulativ %													82	88			94	100
Ampicillin	n																1	16	
	kumulativ %																6	100	
Pivampicillin	n														10	3	2		2
	kumulativ %														59	76	88		100
Amoxycillin	n													8	5	2		2	
	kumulativ %													47	76	88		100	
Azlocillin	n										2	9	1	3			1		1
	kumulativ %										12	65	71	88			94		100

Mezlocillin n
kumulativ %
Piperacillin n
kumulativ %
Bay k 4999 n
kumulativ %
Carbenicillin n
kumulativ %
Pirbenicillin n
kumulativ %
Ticarillin n
kumulativ %
Temocillin* n
kumulativ %
Mecillinam n
kumulativ %
Tetracyclin n
kumulativ %
Chloramphenicol n
kumulativ %

4	7	2	2	
23	65	76	88	100
			10	5
			59	88
2	3	6	1	1
12	29	65	71	76
8	4	2	1	1
47	70	82	88	94
			5	5
			35	65
1	7	4	3	1
6	47	70	88	94
5	8	2		
33	87	100		
2	2		1	2
12	24	29	41	47
7	7	2		
41	82	94		
3	12	2		
18	88	100		

* n = 15

5.2.2. Tabellen mit summarischer Darstellung

Die summarische Darstellung der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung erleichtert den Vergleich. In den Tabellen 28 - 36 wurden jeweils die Spannweite und das geometrische Mittel der MHK-Werte sowie die MHK_{50} und MHK_{90} angegeben, in den Tabellen 28 - 30 für die Stämme der verschiedenen Biovare von *H. influenzae*, in der Tabelle 31 für die Stämme der Biovare 1 und 2 von *H. parainfluenzae*, in Tabelle 32 für alle *H. parainfluenzae* und die übrigen *Haemophilus*-arten, in den Tabellen 33 und 34 für die Stämme von *H. segnis*, *H. parasuis* und Taxon B, in Tabelle 35 nochmals zusammengefaßt für das Gesamtkollektiv und alle *H. influenzae* sowie in Tabelle 36 für die Betalaktamase-positiven Stämme.

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK₅₀ und MHK₉₀
für Biovar 1 und Biovar 2 von H. influenzae

	Biovar 1 (n = 39)				Biovar 2 (n = 21)			
	Spannweite	$\bar{x}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Spannweite	$\bar{x}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penicillin G	0,125-4	0,57	0,5	1	0,125-1	0,39	0,5	0,5
Oxacillin	4-256	29,07	32	128	8-128	20,69	16	32
Cloxacillin	4-256	36,59	32	128	4-256	22,87	16	64
Dicloxacillin	8-256	47,94	32	128	8-256	41,26	32	128
Flucloxacillin	4-128	26,57	32	64	4-256	21,32	16	64
Ampicillin	0,125-0,5	0,37	0,5	0,5	0,125-0,5	0,22	0,25	0,5
Pivampicillin	0,5-2	1,23	1	2	0,25-2	0,79	1	2
Amoxycillin	0,25-2	0,63	0,5	1	0,25-1	0,55	0,5	1
Azlocillin	0,015-0,25	0,05	0,06	0,125	0,015-0,25	0,04	0,03	0,06
Mezlocillin	0,03-0,5	0,1	0,06	0,5	0,015-0,5	0,06	0,06	0,125
Piperacillin	0,008-0,5	0,03	0,03	0,125	0,008-0,125	0,02	0,015	0,06
Bay k 4999	0,008-2	0,05	0,06	0,25	0,008-0,25	0,03	0,03	0,125
Carbenicillin	0,06-0,5	0,22	0,25	0,5	0,06-0,5	0,16	0,125	0,25
Pirbenicillin	0,125-8	0,52	0,5	2	0,25-4	0,41	0,5	2
Ticarcillin	0,06-0,5	0,25	0,25	0,5	0,03-0,5	0,15	0,125	0,25
Temocillin*	0,5-8	1,25	1	2	0,5-8	1,04	1	1
Mecillinam	16-256	232,75	256	256	32-256	330,29	256	256
Tetracyclin	0,25-4	1,29	2	2	0,25-32	1,33	1	2
Chloramphenicol	0,25-2	0,81	1	1	0,5-1	0,79	1	1

* n = 21

* n = 15

Tab. 29

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK₅₀ und MHK₉₀
für Biovar 3 und Biovar 4 von H. influenzae

	Biovar 3 (n = 9)				Biovar 4 (n = 22)			
	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penicillin G	0,25-2	0,58	0,5	2	0,25-4	0,62	0,5	1
Oxacillin	16-128	31,81	16	128	8-256	37,33	32	128
Cloxacillin	8-256	34,46	16	256	8-256	47,94	64	128
Dicloxacillin	8-256	54,59	32	256	8-256	56,26	64	128
Flucloxacillin	8-128	23,33	16	128	4-256	32,78	32	64
Ampicillin	0,125-0,5	0,27	0,25	0,5	0,06-0,5	0,31	0,5	0,5
Pivampicillin	0,25-2	0,99	1	2	0,25-2	1,06	1	2
Amoxycillin	0,25-1	0,54	0,5	1	0,125-2	0,53	0,5	1
Azlocillin	0,03-0,25	0,06	0,06	0,25	0,015-0,25	0,06	0,06	0,125
Mezlocillin	0,03-1	0,09	0,06	1	0,015-1	0,11	0,125	0,25
Piperacillin	0,008-0,25	0,04	0,03	0,25	0,008-0,5	0,04	0,03	0,125
Bay k 4999	0,015-0,25	0,05	0,03	0,25	0,015-0,5	0,05	0,06	0,125
Carbenicillin	0,06-0,5	0,19	0,25	0,5	0,06-1	0,34	0,5	1
Pirbenicillin	0,25-1	0,43	0,5	1	0,125-2	0,51	0,5	1
Ticarillin	0,06-0,25	0,15	0,25	0,25	0,03-0,5	0,20	0,25	0,5
Temocillin*	0,5	0,50			0,5-2	0,90	1	1
Mecillinam	16-256	235,09	256	256	4-256	317,34	256	256
Tetracyclin	0,25-8	0,99	1	8	0,25-4	1,40	2	4
Chloramphenicol	0,5-2	0,79	1	2	0,5-2	0,94	1	2

* n = 2

* n = 13

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK_{50} und MHK_{90} für Biovar 5 und Biovar 6 von H. influenzae

	Biovar 5 (n = 17)				Biovar 6 (n = 36)			
	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK_{50}	MHK_{90}	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK_{50}	MHK_{90}
Penicillin G	0,25-4	0,72	0,5	2	0,125-2	0,51	0,5	1
Oxacillin	8-256	42,09	32	256	8-256	43,38	32	128
Cloxacillin	8-256	47,94	64	256	8-256	51,41	64	128
Dicloxacillin	8-256	66,02	64	256	16-256	79,83	128	256
Flucloxacillin	8-256	38,86	32	256	8-256	40,04	32	128
Ampicillin	0,125-0,5	0,36	0,5	0,5	0,06-1	0,28	0,25	0,5
Pivampicillin	0,5-2	1,12	1	2	0,125-2	0,87	1	2
Amoxycillin	0,25-1	0,48	0,5	1	0,25-0,5	0,42	0,5	0,5
Azlocillin	0,015-0,5	0,08	0,125	0,25	0,015-0,25	0,06	0,06	0,125
Mezlocillin	0,015-2	0,11	0,125	0,5	0,015-0,5	0,13	0,125	0,5
Piperacillin	0,008-0,125	0,03	0,03	0,125	0,008-0,125	0,03	0,03	0,125
Bay k 4999	0,015-0,5	0,06	0,06	0,25	0,015-1	0,09	0,125	0,5
Carbenicillin	0,06-0,5	0,27	0,25	0,5	0,06-0,5	0,21	0,25	0,5
Pirbenicillin	0,25-2	0,52	0,5	1	0,125-4	0,71	0,5	2
Ticarcillin	0,06-0,5	0,19	0,25	0,5	0,06-0,5	0,16	0,25	0,25
Temocillin*	0,5-2	1	1	1	0,5-1	0,92	1	1
Mecillinam	32-256	323,75	256	256	2-256	67,35	128	256
Tetracyclin	0,25-4	1,17	1	2	0,25-8	0,93	1	2
Chloramphenicol	0,25-2	0,78	1	1	0,25-2	0,69	1	1

* n = 9

* n = 8

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK_{50} und MHK_{90} für Biovar 1 und Biovar 2 von H. parainfluenzae

	Biovar 1 (n = 140)				Biovar 2 (n = 52)			
	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK_{50}	MHK_{90}	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK_{50}	MHK_{90}
Penicillin G	0,125-8	1,3	2	4	0,06-16	1,64	2	4
Oxacillin	16- $\rightarrow$ 256	139,77	128	256	8- $\rightarrow$ 256	164,02	256	$\rightarrow$ 256
Cloxacillin	32- $\rightarrow$ 256	174,16	256	$\rightarrow$ 256	16- $\rightarrow$ 256	181,27	256	$\rightarrow$ 256
Dicloxacillin	32- $\rightarrow$ 256	237,46	256	$\rightarrow$ 256	32- $\rightarrow$ 256	259,82	256	$\rightarrow$ 256
Flucloxacillin	32- $\rightarrow$ 256	134,28	128	256	8- $\rightarrow$ 256	152,93	256	$\rightarrow$ 256
Ampicillin	0,06-2	0,38	0,5	1	0,03-2	0,39	0,5	1
Pivampicillin	0,125-4	1,09	1	2	0,125-16	1,18	2	2
Amoxycillin	0,125-1	0,38	0,5	0,5	0,125-1	0,40	0,5	0,5
Azlocillin	0,015-1	0,20	0,25	0,5	0,03-1	0,25	0,25	0,5
Mezlocillin	0,06-4	0,49	0,5	2	0,03-4	0,57	1	2
Piperacillin	0,015-2	0,19	0,25	1	0,004-2	0,23	0,25	1
Bay k 4999	0,015-2	0,2	0,25	0,5	0,008-2	0,21	0,25	0,5
Carbenicillin	0,06-1	0,2	0,25	0,5	0,06-2	0,21	0,25	0,5
Pirbenicillin	0,125-8	1,17	1	4	0,25-8	1,29	1	4
Ticarcillin	0,03-1	0,17	0,25	0,25	0,03-2	0,19	0,25	0,25
Temocillin*	1-8	2,38	2	8	1-4	1,53	1	4
Mecillinam	1- $\rightarrow$ 256	70,8	128	256	1- $\rightarrow$ 256	75,18	128	256
Tetracyclin	0,125-8	0,91	1	2	0,125-4	1,06	1	2
Chloramphenicol	0,125-4	1,0	1	2	0,25-4	1,1	1	2

* n = 15

* n = 8

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK₅₀ und MHK₉₀
von H. parainfluenzae gesamt und von H. species

H. parainfluenzae gesamt (n = 195)					H. species (n = 33)				
	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀		Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penicillin G	0,06-16	1,39	2	4		0,06-8	0,98	1	4
Oxacillin	8->256	79,04	128	>256		8-256	87,35	64	256
Cloxacillin	16->256	174,16	256	>256		8->256	131,63	128	256
Dicloxacillin	32->256	239,84	256	>256		16->256	184,93	256	>256
Flucloxacillin	8->256	138,37	128	256		32-256	96,54	128	256
Ampicillin	0,03-2	0,37	0,5	1		0,125-2	0,32	0,25	1
Pivampicillin	0,125-16	1,1	1	2		0,25-4	1	1	2
Amoxycillin	0,125-1	0,38	0,5	0,5		0,125-1	0,41	0,5	0,5
Azlocillin	0,015-1	0,21	0,25	0,5		0,015-0,5	0,13	0,125	0,5
Mezlocillin	0,03-4	0,5	0,5	2		0,06-2	0,36	0,5	1
Piperacillin	0,004-2	0,2	0,25	1		0,03-1	0,16	0,125	0,5
Bay k 4999	0,008-2	0,2	0,25	0,5		0,03-1	0,16	0,125	0,5
Carbenicillin	0,06-2	0,2	0,5	0,5		0,06-0,5	0,16	0,25	0,25
Pirbenicillin	0,125-8	1,18	1	4		0,25-8	1,15	1	2
Ticarcillin	0,03-2	0,17	0,25	0,25		0,03-0,5	0,16	0,25	0,25
Temocillin*	0,03-2	2,05	2	8		0,5-1	0,84	1	1
Mecillinam	1->256	70,8	128	256		1->256	59,73	64	>256
Tetracyclin	0,125-8	0,99	1	2		0,125-8	0,9	1	2
Chloramphenicol	0,125-4	1,02	1	2		0,125-4	0,86	1	2

* n = 23

* n = 4

Tab. 33

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK₅₀ und MHK₉₀
von H. segnis und H. parasuis

	H. segnis (n = 12)				H. parasuis (n = 8)			
	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penicillin G	0,06-4	0,89	1	4	0,5-4	1,54	1	4
Oxacillin	8-256	75,75	64	256	32-256	107,09	64	256
Cloxacillin	8-256	120,40	128	256	64-256	164,46	128	256
Dicloxacillin	64-256	202,35	256	256	128-256	278,66	256	256
Flucloxacillin	32-256	59,73	128	256	32-256	117,03	128	256
Ampicillin	0,125-1	0,37	0,5	1	0,25-1	0,38	0,25	1
Pivampicillin	0,5-2	1,12	2	2	0,25-2	0,99	1	2
Amoxycillin	0,25-0,5	0,39	0,5	0,5	0,25-1	0,45	0,5	1
Azlocillin	0,015-0,5	0,11	0,125	0,25	0,06-0,5	0,16	0,125	0,5
Mezlocillin	0,06-2	0,35	0,25	2	0,125-2	0,42	0,5	2
Piperacillin	0,03-1	0,14	0,25	0,5	0,06-0,5	0,22	0,25	0,5
Bay k 4999	0,03-0,5	0,14	0,125	0,5	0,06-0,5	0,14	0,125	0,5
Carbenicillin	0,06-0,5	0,17	0,25	0,25	0,06-0,25	0,12	0,125	0,25
Pirbenicillin	0,5-2	1,05	1	2	1-4	1,29	2	4
Ticarcillin	0,06-0,5	0,16	0,125	0,25	0,06-0,25	0,14	0,125	0,25
Mecillinam	1-256	21,34	16	128	2-256	63,91	64	256
Tetracyclin	0,125-2	0,79	1	1	0,25-2	0,70	1	2
Chloramphenicol	0,125-4	0,94	1	2	0,5-2	0,84	1	2

Tab. 34

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK_{50} und MHK_{90} von Taxon B (n = 8)

	Spannweite	$\bar{x}_G$	MHK_{50}	MHK_{90}
Penicillin G	0,5-8	1,41	1	8
Oxacillin	32-256	107,36	128	256
Cloxacillin	64-256	165,25	128	256
Dicloxacillin	64-256	180,14	256	256
Flucloxacillin	32-256	98,37	128	256
Ampicillin	0,125-2	0,29	0,25	2
Pivampicillin	0,5-4	1,0	0,5	4
Amoxycillin	0,125-1	0,38	0,5	1
Azlocillin	0,03-0,5	0,16	0,125	0,5
Mezlocillin	0,06-1	0,38	0,5	1
Piperacillin	0,06-0,5	0,19	0,125	0,5
Bay k 4999	0,06-1	0,22	0,125	1
Carbenicillin	0,06-0,5	0,19	0,25	0,5
Pirbenicillin	0,5-8	1,29	1	8
Ticaracillin	0,06-0,5	0,19	0,25	0,5
Mecillinam	8-256	181,04	256	>256
Tetracyclin	0,25-2	0,77	1	2
Chloramphenicol	0,5-2	0,84	1	2

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK₅₀ und MHK₉₀ von Haemophilus gesamt und von H. influenzae

	Haemophilus gesamt (n = 375)				H. influenzae (n = 144)			
	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penicillin G	0,06-16	0,92	1	4	0,125-4	0,54	0,5	1
Oxacillin	2-256	77,47	128	256	4-256	33,44	32	128
Cloxacillin	4-256	95,58	128	256	4-256	40,04	32	128
Dicloxacillin	8-256	135,63	128	256	8-256	57,39	64	256
Flucloxacillin	4-256	75,18	64	256	4-256	30,56	32	128
Ampicillin	0,03-2	0,34	0,5	0,5	0,06-1	0,31	0,25	0,5
Pivampicillin	0,125-8	1,05	1	2	0,125-2	1,01	1	2
Amoxycillin	0,125-2	0,44	0,25	1	0,125-2	0,52	0,5	1
Azlocillin	0,015-1	0,12	0,125	0,5	0,015-0,5	0,05	0,06	0,125
Mezlocillin	0,015-4	0,26	0,25	1	0,015-2	0,1	0,06	0,5
Piperacillin	0,004-2	0,10	0,125	0,5	0,008-0,5	0,03	0,03	0,125
Bay k 4999	0,008-2	0,12	0,125	0,5	0,008-2	0,06	0,06	0,25
Carbenicillin	0,06-2	0,21	0,25	0,5	0,06-1	0,24	0,25	0,5
Pirbenicillin	0,125-8	0,87	1	2	0,125-8	0,53	0,5	2
Ticarcillin	0,03-2	0,18	0,25	0,25	0,03-0,5	0,19	0,25	0,5
Temocillin*	0,5-8	1,19	1	2	0,5-8	1,03	1	2
Mecillinam	1-256	7,53	128	256	2-256	196,36	256	256
Tetracyclin	0,125-32	1,04	1	2	0,25-32	1,17	1	2
Chloramphenicol	0,125-4	0,91	1	2	0,25-2	0,79	1	1

* n = 95

* n = 68

Spannweite und geometrisches Mittel der MHK sowie MHK₅₀ und MHK₉₀ von Betalaktamasepositiven H. influenzae und H. parainfluenzae (n = 17)

	Spannweite	$\bar{X}_G$	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penicillin G	16-256	36,19	32	64
Oxacillin	64-256	88,02	64	256
Cloxacillin	16-256	27,12	16	256
Dicloxacillin	16-256	44,23	16	256
Flucloxacillin	16-256	24,98	16	256
Ampicillin	128-256	427,59	256	256
Pivampicillin	32-256	59,04	32	256
Amoxycillin	16-256	31,94	32	256
Azlocillin	4-256	14,76	8	128
Mezlocillin	4-256	13,6	8	256
Piperacillin	64-256	95,63	64	256
Bay k 4999	2-256	15,99	8	256
Carbenicillin	2-64	4,51	4	32
Pirbenicillin	64-256	150,0	128	256
Ticaracillin	2-256	8,34	8	32
Temocillin*	0,5-2	0,87	1	2
Mecillinam	2-256	81,64	256	256
Tetracyclin	0,5-8	0,92	1	2
Chloramphenicol	0,5-2	0,96	1	2

* n = 15 (ohne H. parainfluenzae)

5.2.3. Bemessungsgrenzen (break-points)

Die Eignung der Antibiotika für die Therapie wird unter anderem durch Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen, die sog. break-points, bestimmt, die sich an den unter festgelegten Dosierungen erreichbaren Blut- und Gewebespiegeln orientieren und mit gewissen Vorbehalten eine Einstufung der geprüften Stämme in die Kategorien empfindlich, mäßig empfindlich und resistent zulassen.

In Tabelle 37 sind die Bemessungsgrenzen angegeben, die unserer Bewertung zugrundeliegen. Sie wurden, soweit möglich, der Vorschrift des DIN entnommen (72). Die MHK für Pivampicillin orientiert sich an den Angaben für Ampicillin, die für Pirbenicillin an den Angaben für Carbenicillin, die für Bay k 4999 an den Angaben für Piperacillin. Die Werte für Temocillin und Mecillinam wurden nach Empfehlungen der Hersteller und nach Angaben zur Pharmakokinetik dieser Stoffe festgelegt (11).

5.2.4. Empfindlichkeit der Stämme anhand der Bemessungsgrenzen (break-points)

Die Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme für die einzelnen Antibiotika anhand der in Abschnitt 5.2.3. aufgestellten Bemessungsgrenzen sind in den Tabellen 38 - 46 zusammengefaßt.

Tab. 37

Bemessungsgrenzen für die Klassifizierung nach
Empfindlichkeit, mäßiger Empfindlichkeit und Resistenz

	E	mE	R
Penicillin G	≤ 0,25	0,5 - 4	≥ 8
Isoxazolylpenicilline	≤ 1		≥ 2
Aminopenicilline	≤ 2	4	≥ 8
Azlocillin	≤ 8	16	≥ 32
Mezlocillin	≤ 4	8	≥ 16
Piperacillin	≤ 4	8 - 16	≥ 32
Bay k 4999*	≤ 4	8 - 16	≥ 32
Carbenicilline	≤ 32	64	≥ 128
Temocillin	≤ 16	32	≥ 64
Mecillinam	≤ 1		≥ 2
Tetracyclin	≤ 1	2	≥ 4
Chloramphenicol	≤ 8		≥ 16

* wurde wie Piperacillin eingestuft

Tab. 38

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme der Biovare 1 und 2 von Haemophilus influenzae

	Biovare 1 (n = 39)						Biovare 2 (n = 21)					
	E			R			E			R		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Penicillin G	5	13	34	87			7	33	14	67		
Oxacillin					39	100					21	100
Cloxacillin					39	100					21	100
Dicloxacillin					39	100					21	100
Flucloxacillin					39	100					21	100
Ampicillin	39	100					21	100				
Pivampicillin	39	100					21	100				
Amoxycillin	39	100					21	100				
Azlocillin	39	100					21	100				
Mezlocillin	39	100					21	100				
Piperacillin	39	100					21	100				
Bay k 4999	39	100					21	100				
Carbenicillin	39	100					21	100				
Pirbenicillin	39	100					21	100				
Ticarcillin	39	100					21	100				
Temocillin*	21	100					15	100				
Mecillinam					39	100					21	100
Tetracyclin	17	44	21	54	1	3	14	67	6	29	1	5
Chloramphenicol	39	100					21	100				

* n = 21

Tab. 39

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme der Biovare 3 und 4 von H. influenzae

	Biovare 3 (n = 9)					Biovare 4 (n = 22)				
	E		mE		R	E		mE		R
	n	%	n	%	n %	n	%	n	%	n %
Penicillin G	3	33	6	67		3	14	19	86	
Oxacillin					9 100					22 100
Cloxacillin					9 100					22 100
Dicloxacillin					9 100					22 100
Flucloxacillin					9 100					22 100
Ampicillin	9	100				22	100			22 100
Pivampicillin	9	100				22	100			22 100
Amoxycillin	9	100				22	100			22 100
Azlocillin	9	100				22	100			22 100
Mezlocillin	9	100				22	100			22 100
Piperacillin	9	100				22	100			22 100
Bay k 4999	9	100				22	100			22 100
Carbenicillin	9	100				22	100			22 100
Pirbenicillin	9	100				22	100			22 100
Ticarcillin	9	100				22	100			22 100
Temocillin*	2	100				13	100			
Mecillinam					9 100					22 100
Tetracyclin	6	67	2	22	1 11	9	41	11	50	2 9
Chloramphenicol	9	100				22	100			

* n = 2

* n = 13

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme der Biovare 5 und 6 von Haemophilus influenzae

	Biovar 5 (n = 17)						Biovar 6 (n = 36)					
	E		mE		R		E		mE		R	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Penicillin G	3	18	14	82			7	19	29	81		
Oxacillin					17	100					36	100
Cloxacillin					17	100					36	100
Dicloxacillin					17	100					36	100
Flucloxacillin					17	100					36	100
Ampicillin	17	100					36	100				
Pivampicillin	17	100					36	100				
Amoxycillin	17	100					36	100				
Azlocillin	17	100					36	100				
Mezlocillin	17	100					36	100				
Piperacillin	17	100					36	100				
Bay k 4999	17	100					36	100				
Carbenicillin	17	100					36	100				
Pirbenicillin	17	100					36	100				
Ticarcillin	17	100					36	100				
Temocillin*	9	100					8	100				
Mecillinam					17	100					36	100
Tetracyclin	11	65	5	29	1	6	27	75	8	22	1	3
Chloramphenicol	17	100					36	100				

* n = 9

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme der Biovare 1 und 2 von H. parainfluenzae

	Biovare 1 (n = 140)					Biovare 2 (n = 52)				
	E		mE		R	E		mE		R
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n
Penicillin G	14	10	124	89	2	6	12	43	83	3
Oxacillin					140					52
Cloxacillin					140					52
Dicloxacillin					140					52
Flucloxacillin					140					52
Ampicillin	140	100				52	100			
Pivampicillin	134	96	6	4		49	94	2	4	1
Amoxycillin	140	100				52	100			
Azlocillin	140	100				52	100			
Mezlocillin	140	100				52	100			
Piperacillin	140	100				52	100			
Bay k 4999	140	100				52	100			
Carbenicillin	140	100				52	100			
Pirbenicillin	140	100				52	100			
Ticaracillin	140	100				52	100			
Temocillin*	15	100				8	100			
Mecillinam	7	5			133	3	6			49
Tetracyclin	105	75	30	21	5	32	62	19	37	1
Chloramphenicol	140	100			4	52	100			2

* n = 8

* n = 15

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme von *H. parainfluenzae* gesamt und von *H. species*

	H. parainfluenzae (n = 195)						H. species (n = 33)					
	n	%	n	%	mE	R	n	%	n	%	mE	R
Penicillin G	21	11	169	87		3	4	12	28	85		1
Oxacillin						5						33
Cloxacillin						195						100
Dicloxacillin						195						33
Flucloxacillin						195						100
Ampicillin	195	100				195						33
Pivampicillin	186	95	8	4		1	32	97	1	3		100
Amoxycillin	195	100					33	100				33
Azlocillin	195	100					33	100				100
Mezlocillin	195	100					33	100				33
Piperacillin	195	100					33	100				100
Bay k 4999	195	100					33	100				33
Carbenicillin	195	100					33	100				100
Pirbenicillin	195	100					33	100				33
Ticarcillin	195	100					33	100				100
Temocillin*	23	100					4	100				33
Mecillinam	10	5				185	95					32
Tetracyclin	139	71	49	25		7	26	79	5	15		2
Chloramphenicol	195	100					33	100				6

* n = 23

* n = 4

Tab. 43

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme von *H. segnis* und *H. parasuis*

	H. segnis (n = 12)					H. parasuis (n = 8)				
	E		mE		R	E		mE		R
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n
Penicillin G	3	25	9	75				8	100	
Oxacillin					12					8
Cloxacillin					12					8
Dicloxacillin					12					8
Flucloxacillin					12					8
Ampicillin	12	100				8	100			8
Pivampicillin	12	100				8	100			8
Amoxycillin	12	100				8	100			8
Azlocillin	12	100				8	100			8
Mezlocillin	12	100				8	100			8
Piperacillin	12	100				8	100			8
Bay k 4999	12	100				8	100			8
Carbenicillin	12	100				8	100			8
Pirbenicillin	12	100				8	100			8
Ticarcillin	12	100				8	100			8
Mecillinam	1	8			11					
Tetracyclin	11	92	1	8		7	88	1	13	8
Chloramphenicol	12	100				8	100			8

Tab. 44

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme von Taxon B (n = 8)

	E			mE			R		
	n	%		n	%		n	%	
Penicillin G				7	88		1	13	
Oxacillin							8	100	
Cloxacillin							8	100	
Dicloxacillin							8	100	
Flucloxacillin							8	100	
Ampicillin	8	100					8	100	
Pivampicillin	7	88		1	13				
Amoxycillin	8	100							
Azlocillin	8	100							
Mezlocillin	8	100							
Piperacillin	8	100							
Bay k 4999	8	100							
Carbenicillin	8	100							
Pirbenicillin	8	100							
Ticarcillin	8	100							
Mecillinam							8	100	
Tetracyclin	5	63		3	38				
Chloramphenicol	8	100							

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme von *Haemophilus* gesamt und *Haemophilus influenzae*

Haemophilus gesamt (n = 375)							Haemophilus influenzae (n = 144)						
E			mE		R		E			mE		R	
n	%		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
54	14		315	84	6	2	28	19	116	81			
Penicillin G					375	100					144	100	
Oxacillin					375	100					144	100	
Cloxacillin					375	100					144	100	
Dicloxacillin					375	100					144	100	
Flucloxacillin					375	100					144	100	
Ampicillin	375	100					144	100					
Pivampicillin	365	97	9	2	1	1	144	100					
Amoxycillin	375	100					144	100					
Azlocillin	375	100					144	100					
Mezlocillin	375	100					144	100					
Piperacillin	375	100					144	100					
Bay k 4999	375	100					144	100					
Carbenicillin	375	100					144	100					
Pirbenicillin	375	100					144	100					
Ticarcillin	375	100					144	100					
Temocillin*	95	100					68	100					
Mecillinam	11	3			364	97					144	100	
Tetracyclin	252	67	107	29	16	4	84	58	53	37	7	5	
Chloramphenicol	375	100					144	100					

* n = 95

* n = 68

Tab. 46

Prozentsätze empfindlicher, mäßig empfindlicher und resistenter Stämme von Betalaktamase-positiven H. influenzae und H. parainfluenzae (n = 17)

	E		mE		R	
	n	%	n	%	n	%
Penicillin G					17	100
Oxacillin					17	100
Cloxacillin					17	100
Dicloxacillin					17	100
Flucloxacillin					17	100
Ampicillin					17	100
Pivampicillin					17	100
Amoxycillin					17	100
Azlocillin	11	65	1	6	5	29
Mezlocillin	4	24	7	41	6	35
Piperacillin					17	100
Bay k 4999	5	29	7	41	5	29
Carbenicillin	16	94	1	6		
Pirbenicillin			6	35	11	65
Ticarcillin	16	94			1	6
Temocillin*	15	100				
Mecillinam					17	100
Tetracyclin	14	82	2	12	1	6
Chloramphenicol	17	100				

* n = 15 (ohne H. parainfluenzae)

5.2.5. Resultat der Empfindlichkeitsprüfung der Betalaktamase-negativen Stämme

Die Mehrzahl der Stämme zeigte nur mäßige Empfindlichkeit bei Penicillin G mit minimalen Hemmkonzentrationen zwischen 0,5 und 4 mg/l. Sechs Stämme, fünf *H. parainfluenzae* und ein Taxon B, erwiesen sich als resistent mit einer MHK von 8 bzw. 16 mg/l. Die vier Isoxazolympenicilline Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin zeigen gleichmäßig hohe MHK-Werte von 2 - >256 mg/l. Die MHK_{50} von *H. influenzae* liegt um 1 - 3 Stufen niedriger als diejenigen der übrigen Spezies.

Sämtliche Betalaktamase-negativen Stämme sind Ampicillin- und Amoxycillin-empfindlich, das geometrische Mittel ist 0,34 bzw. 0,44.

Pivampicillin, ein Ester des Ampicillins, der in vitro keine Wirksamkeit haben dürfte, ist um 1 - 2 Verdünnungsstufen weniger wirksam als Ampicillin. Ein Stamm *H. parainfluenzae* besitzt eine MHK von 16 mg/l.

Die Carboxypenicilline Carbenicillin, Pirbenicillin und Ticarcillin zeigen gute Wirksamkeit, wobei die Ergebnisse für Pirbenicillin 1 - 2 Stufen höher liegen, 8 mg/l aber nicht übersteigen. Das gleiche gilt für Temocillin mit einer Spannweite von 0,5 - 8 mg/l.

Sehr gute Aktivität zeigen die Acylureido- und Acylaminopenicilline Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin und Bay k 4999 mit einem geometrischen Mittel von 0,12 - 0,26 bezogen auf die Gesamtzahl der Stämme.

Außerordentlich wenig aktiv ist Mecillinam. 364 von 375 Stämmen sind resistent mit Werten über 1 mg/l, die restlichen Stämme, zehn *H. parainfluenzae* und ein *H. segnis*, liegen mit

einer MHK von 1 mg/l an der Grenze der Empfindlichkeit.

Die MHK- Werte für Tetracyclin haben eine Spannweite von 0,125 - 32 mg/l, die MHK von sechzehn Isolaten verschiedener Spezies liegt bei ≥ 4 mg/l.

Alle geprüften Stämme sind empfindlich gegen Chloramphenicol in einem Bereich von 0,125 - 4 mg/l mit einem geometrischen Mittel von 0,91.

Insgesamt ist *H. influenzae* empfindlicher für Penicilline als *H. parainfluenzae*, die MHK_{50} und MHK_{90} liegt bei der Mehrzahl der geprüften Substanzen um 1 - 3 Verdünnungsstufen niedriger. Die übrigen *Haemophilus*-Spezies liegen in ihrer Empfindlichkeit zwischen *H. influenzae* und *H. parainfluenzae*, wobei der Vergleich mit den selteneren Spezies wegen der kleinen Stammzahlen schwierig ist.

Innerhalb der Spezies *H. influenzae* fällt nur die etwas größere Empfindlichkeit von Biovar 2 im Vergleich zu den übrigen Biovaren auf. Die Biovare von *H. parainfluenzae* zeigen keine Unterschiede. Zusammenfassend ist jedoch festzustellen, daß alle getesteten Arten gleiche oder sehr ähnliche Empfindlichkeit gegen die geprüften Substanzen aufweisen.

5.2.6. Resultat der Empfindlichkeitsprüfung der Betalaktamase-positiven Stämme

Die Wirksamkeit der Penicilline gegen Betalaktamase-bildende Stämme ist erwartungsgemäß erheblich herabgesetzt. Völlig unwirksam sind Penicillin G, die Isoxazolympenicilline, die Aminopenicilline einschließlich der Ester und Mecillinam, nur vereinzelt sind die Acylureido- und Acylaminopenicilline aktiv.

Als relativ stabil gegen die Betalaktamase von *H. influenzae* erwiesen sich Carbenicillin und Ticarcillin, soweit das an den MHK-Werten gemessen werden kann. Die Wirksamkeit des Temocillin blieb bei den Ampicillin-resistenten Stämmen mit MHK-Werten von 0,5 - 2 mg/l unbeeinflusst.

Das geometrische Mittel für Tetracyclin beträgt 0,92, ein Stamm ist resistent mit einer MHK von 8 mg/l.

Alle Betalaktamase-Bildner sind Chloramphenicol-empfindlich.

6.0. DISKUSSION

6.1. Aufgabe der Untersuchung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Differenzierung bzw. Typisierung und die Empfindlichkeitsprüfung eines größeren Kollektivs von Haemophilusarten. Besonderes Interesse galt den Biovaren von *H. influenzae* und *H. parainfluenzae*.

Die Stämme wurden zu einem Zeitpunkt gesammelt, als das Klinikum Großhadern nur teilweise belegt war; Isolate aus dem HNO- und aus dem ZNS-Bereich sind selten, Isolate von pädiatrischen Patienten fehlen ganz. Das wirkt sich auf die Auswahl der Stämme aus. Die Mehrzahl der Stämme, 362 von 377, wurde aus Sputen und Trachealsekreten isoliert, die klinische Bedeutung wurde nicht berücksichtigt. Es handelt sich also um Isolate unterschiedlicher diagnostischer Relevanz.

Die Hauptaufgabe der Untersuchung war demnach die Empfindlichkeitsprüfung an einer Auswahl repräsentativer Antibiotika, die 17 Penicilline sowie Tetracyclin und Chloramphenicol umfaßt. Insbesondere sollte die Wirkung der verschiedenen Penicilline auf die einzelnen Spezies und Biovare verglichen werden. Bisher haben nur wenige Autoren geprüft, ob zwischen den einzelnen Biovaren von *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* eine unterschiedliche Empfindlichkeit festzustellen ist.

6.2. Differenzierung und Biotypisierung

Aus der taxonomischen Studie von KILIAN (53) ergaben sich neue Aspekte zur Differenzierung und Biotypisierung der Haemophilusarten. Üblicherweise wurde bis dahin kaum mehr an Unterscheidungsmerkmalen geprüft als Gram-Verhalten, Ammenphänomen,

Wuchsfaktorenbedarf, Hämolyse und verbessertes Wachstum unter erhöhter CO_2 -Spannung. Die für diese Arbeit ausgewählten Testreaktionen sind sicher durchführbar, ihre Ergebnisse sind fast ausnahmslos eindeutig zu beurteilen. Wichtig für alle Testansätze ist die Verwendung frischer Kulturen.

Beim Nachweis von Urease, Indol und Ornithindecaboxylase war das Ergebnis immer klar abzulesen.

Bei der Prüfung des Bedarfs an den Wachsfaktoren X und V mit Testplättchen ist darauf zu achten, daß beim Beimpfen kein nährstoffhaltiges Kulturmedium übertragen wird.

In einer Anzahl von Fällen fand sich eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des X-Plättchen-Versuchs und des Porphyrin-tests. Diese Stämme waren Hämin-unabhängig, der Porphyrintest fiel jedoch negativ aus. Die Nachprüfung ergab, daß dies bei Stämmen mit schwachem Wachstum der Fall war, wenn die Porphyrinbildung nicht ausreichte, um eine sichtbare Rosafärbung unter der Wood-Lampe zu erzeugen. Dieses Phänomen wurde auch von LUND (59) beobachtet.

Die Säurebildung bei der Kohlehydratspaltung war teilweise sehr schwach, dies fiel besonders beim Riboseabbau auf. Die beiden am häufigsten vorkommenden Spezies *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* können jedoch auch ohne Zuckerabbau aufgrund der übrigen Reaktionen eindeutig differenziert und biotypisiert werden.

Falsch-negativer Ausfall der H_2S -Bildung ließ sich durch verlängerte Bebrütung korrigieren.

Im geprüften Stammkollektiv sind alle von KILIAN (53) genannten Biovare 1 - 6 von *H. influenzae* und die Biovare 1 - 3 von

H. parainfluenzae vertreten. Zwei weitere Biovare von *H. influenzae*, Biovar 7 und 8, wurden 1983 von GRATTEN (34) bzw. 1984 von SOTTNEK (98) gefunden. Zwei von drei Stämmen des Kollektivs, die nicht in das Differenzierungsschema von KILIAN (53) paßten, ließen sich nachträglich als Biovar 7 klassifizieren. 33 Stämme gehörten anderen Spezies an, darunter auch *H. segnis*, Taxon A und Taxon B.

Einige Autoren haben mittlerweile untersucht, ob sich eine Beziehung zwischen der Herkunft des Untersuchungsmaterials bzw. der Erkrankung und den einzelnen Biovaren von *H. influenzae* herstellen läßt. Ein sicherer Zusammenhang scheint bei invasiven Erkrankungen und dem Nachweis von Biovar 1 gegeben. KILIAN (54) untersuchte 130 Meningitis-Isolate und fand in 93 % Biovar 1, zu einem vergleichbaren Ergebnis kam GRANATO (32) mit 83 %. Bei beiden Autoren gehörte die Mehrzahl der Isolate zum Biotyp 1 Serovar b.

Bei Untersuchungen von Respirationstrakt-Sekreten finden sich bei anderen Autoren (1,12,17,53,73) überwiegend *H. influenzae* vom Biotyp 1, 2 und 3, während in der vorliegenden Arbeit die Biotypen 1 und 6 am häufigsten vorkommen, gefolgt von 4, 2, 5 und 3. Die Ergebnisse sind in Tabelle 47 zum Vergleich dargestellt.

Während einige Autoren (17,36) es für schwierig halten, die pathogene Bedeutung von *H. influenzae* im oberen Respirationstrakt zu beurteilen, ist KILIAN (54) der Meinung, daß *H. influenzae* Biovar 1 selten zur Normalflora gehört und die Mehrzahl der Kommensalen Biovar 2 und 3 angehört. Die übrigen Biovare 4, 5 und 6 werden vergleichsweise selten isoliert, ihre klinische Bedeutung ist noch nicht eindeutig festgelegt. Das gleiche gilt für Biovar 7 und 8.

Ergebnisse der Biotypisierung von H. influenzae aus dem Respirationstrakt nach Angaben in der Literatur

Biovare	1	2	3	4	5	6	
Sputum - nicht-bakteriämische Patienten	21	20	10	1	3	0	ALBRITTON (1)
Pneumonie - bakteriämische Patienten	4	5	2	0	0	0	"
obere Atemwege	25	90	26	7	9	0	BORER-BIGLIARDI (12)
Sputum u. a.	33	42	31	3	4	*	BRUNN (17)
Sputum	2	4	5	0	1	*	GOLBERG (29)
Sputum	0	0	0	0	7	*	GRANATO (32)
obere Atemwege	9	20	8	5	0	*	KILIAN (53)
Atemwegsinfektionen	4	10	0	0	0	*	"
Sputum	14	22	22	2	3	0	OBERHOFER (73)
Trachealaspirat	1	4	1	0	1	0	"
Pneumonie	11	8	2	0	2	0	WALLACE (112)
Sputum	37	21	7	19	16	36	eigene Ergebnisse

*keine Angaben

Widersprüchliche Angaben finden sich vor allem für Biovar 5. Alle zehn Isolate von KILIAN (53) stammten aus dem Mittelohr und besaßen keine Kapsel. GRANATO (32) fand neun Isolate in Liquor und Blut und sieben im Sputum, CONTRONI (23) isolierte die Mehrzahl von Biovar 5 aus Liquor und 90 % davon waren Sero var b. Von den siebzehn eigenen Isolaten vom Biotyp 5 sind sechzehn aus dem Respirationstrakt, fünf davon sind Kapselbildner vom Typ b.

Für eine eindeutige Beurteilung von Vorkommen und Bedeutung der Biovare ist die Zahl der Untersuchungen noch zu gering. Vielleicht sind bestimmte Biovare in bestimmten geographischen Lagen endemisch. (106). Nach Meinung von KAWAKAMI (49) ist die Bedeutung der Biotypisierung für epidemiologische Untersuchungen größer als die der Serotypisierung.

Wenige Autoren haben sich mit der Biotypisierung von *H. parainfluenzae* befaßt. MEHTAR (67), GOLBERG (29) und OBERHOFER (73) fanden überwiegend Biovar 1, zum Teil fehlen genauere Angaben zum Isolierungsmaterial. Im eigenen Stammkollektiv wurde ebenfalls Biovar 1 am häufigsten isoliert, gefolgt von Biovar 2. Überhaupt war *H. parainfluenzae* die am meisten isolierte Art. Dies überrascht nicht, da *H. parainfluenzae* die vorherrschende Haemophilusspezies in der menschlichen Mundhöhle ist und der größte Anteil unserer Isolate aus dem oberen Respirationstrakt stammt. Ob einzelnen Biovaren ein erhöhtes Krankheitspotential zukommt, ist bis jetzt nicht zu entscheiden.

6.3. Antibiotikaempfindlichkeit

6.3.1. Kritik der Methoden

Die Ergebnisse der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst, so durch die Testmethode, die Größe des Inokulums, das Testmedium und die Bedingungen der Inkubation.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Empfindlichkeitsprüfung mit dem Agardilutionstest durchgeführt. Diese Methode ist neben Makro- oder Mikrodilutionsverfahren gut geeignet, während der Agardiffusionstest wegen Ungenauigkeit und schlechter Reproduzierbarkeit von einigen Autoren abgelehnt wird (65,71, 99). ROBERTS (85) machte die Beobachtung, daß bei Haemophilus das Auftreten von L-Formen im Hemmhof Resistenz vortäuschen kann. Das Problem der falschen Resistenz kann jedoch auch im Agardilutionstest auftreten, wenn ein zu großes Inokulum gewählt wird (65,71). ROBERTS (85) empfiehlt, das Inokulum auf 10^5 KBE/ml zu begrenzen. So fand THORNSBERRY (103) einen 256-fachen Anstieg der MHK für Ampicillin, sobald die Einsaat 10^5 KBE/ml überstieg. Von diesem Effekt sind nicht alle Substanzen betroffen, besonders MHK-Werte für Penicillin G und die verwandten Betalaktame werden beeinflusst. Besonders ausgeprägt scheint dies bei der Prüfung von Betalaktamasebildnern zu sein (24,102).

Ein weiteres Problem bei der Prüfung von Betalaktamen besteht in der unterschiedlichen Empfindlichkeit der einzelnen Organismen, bedingt durch das Fehlen oder Vorhandensein von chromosomal kodierten Enzymen. Durch langsame Hydrolysierung der antibiotischen Substanz wird den überlebenden Organismen weiteres Wachstum erlaubt (35).

Die Testmedien beeinflussen das Ergebnis in Abhängigkeit von

ihren nutritiven Eigenschaften und durch antagonistische Wirkung auf verschiedene Antibiotika. Durch unterschiedliche Wachstumsförderung erleichtern bzw. erschweren sie das Ablesen der Ergebnisse (104). Auch der Zusatz von Blut kann nach Ansicht von JORGENSEN (45) die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen.

Die Inkubationsdauer ist bei Ampicillin-empfindlichen Stämmen von geringer Bedeutung, JOKIPII (43) fand bei der Verlängerung von 24 auf 48 Stunden in ca. 10 % eine Verdoppelung des MHK-Wertes. Hingegen zeigen sich bei den Betalaktamasebildnern ausgeprägte Unterschiede (103).

6.3.2. Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung

Die Ergebnisse der Antibiotikatestung sind im Abschnitt 5.2. und in Tabellen ausführlich dargestellt.

Im folgenden Abschnitt sind die wesentlichen Ergebnisse noch einmal zusammengefaßt. Alle geprüften Stämme außer zwei Isolaten *H. parainfluenzae* Biovar 2 sind Ampicillin-empfindlich. Die beiden Betalaktamasebildner weisen eine MHK von 128 bzw. 256 mg/l für Ampicillin auf, beide Stämme sind empfindlich für Tetracyclin und Chloramphenicol.

Von 375 Betalaktamase-negativen Isolaten sind sechzehn Stämme (4,3 %) Tetracyclin-resistent mit einer MHK von 4 - 32 mg/l. Setzt man die Bemessungsgrenze bei 8mg/l an (14), so verbleiben neun resistente Stämme (2,4 %). Dieser Wert ist gleichzusetzen mit den 2,5 %, die BRAVENY (14) im Rahmen einer multi-zentrischen Studie in der Bundesrepublik Deutschland ermittelte. Im einzelnen handelte es sich um sieben *H. influenzae*, sieben *H. parainfluenzae* und zwei Taxon A. Das gesamte Kollektiv ist empfindlich für Chloramphenicol. Auffällige Unter-

schiede in der Empfindlichkeit der verschiedenen Spezies bzw. Biovare wurden nicht festgestellt; dies entspricht den Beobachtungen von anderen Autoren (48,67,123).

H. influenzae ist gemessen an den Werten der MHK_{50} und MHK_{90} um 1 bis 3 Verdünnungsstufen empfindlicher als *H. parainfluenzae*; die übrigen Spezies verteilen sich zwischen den für *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* gemessenen Werten. Einige Autoren haben die Wirkung von Penicillin G und Ampicillin auf *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* verglichen. GOLBERG (29) und WOLFFREY (121) fanden bei *H. influenzae* gleiche Empfindlichkeit für Penicillin G und Ampicillin, in der vorliegenden Arbeit war die MHK_{50} für Penicillin G mit 0,5 mg/l bei geringfügig breiterem Spektrum um eine Stufe höher als für Ampicillin. Bei beiden Autoren (29,121) war *H. parainfluenzae* weniger empfindlich für Penicillin G als für Ampicillin, dies bestätigt eigene Ergebnisse, während KAUFFMAN (48) für *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* gleiche MHK -Werte fand.

Bisher wurde jedoch kaum geprüft, ob die Biovare von *H. influenzae* unterschiedliche Empfindlichkeit aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit ist Biovar 2 von *H. influenzae*, gemessen an der MHK_{50} , 1 bis 2 Verdünnungsstufen empfindlicher als die übrigen Biovare. GOLBERG (29) fand in dieser Untergruppe zwei Betalaktamasebildner, bei MEHTAR (67) waren die meisten Ampicillin-resistenten Isolate Biovar 3, während ALBRITTON (1) und GRANATO (32) Ampicillinresistenz am häufigsten bei Biovar 1 und 2 nachwiesen. Die fünfzehn Betalaktamase-positiven Stämme von *H. influenzae* aus den USA, die in der vorliegenden Arbeit getestet wurden, gehörten alle dem Biovar 5 an. Bei den Biovaren von *H. parainfluenzae* zeigten sich keine Unterschiede in der Empfindlichkeit.

Vergleicht man die Aktivität der einzelnen Betalaktamsubstan-

zen mit Hilfe des geometrischen Mittels für das Gesamtkollektiv der Betalaktamase-negativen Stämme, dann sind Piperacillin, Azlocillin und Bay k 4999 die wirksamsten Substanzen. Letzteres erwies sich leider aufgrund toxischer Eigenschaften für die Therapie als ungeeignet. Mit abnehmender Wirksamkeit folgen Ticarcillin, Carbenicillin, Mezlocillin, Ampicillin, Amoxycillin, Pirbenicillin, Penicillin G, Pivampicillin und Temocillin.

Die Ergebnisse für Pivampicillin waren überraschend. Dieser Ampicillinester sollte in vitro eigentlich inaktiv sein und erst in vivo durch die Aktivität unspezifischer Esterasen seine aktive Form erhalten. Pivampicillin war jedoch nicht wesentlich schwächer wirksam als Ampicillin und Amoxycillin. Das läßt vermuten, daß der Ester im Nährmedium partiell hydrolysiert wird.

Am schlechtesten wirksam waren Mecillinam und die Isoxazolylpenicilline.

Übereinstimmend mit anderen Autoren (43,104,115) zeigte sich Ampicillin in vitro wirksamer als Amoxycillin. Trotzdem wird für die Therapie nicht-invasiver Infektionen das besser resorbierbare Amoxycillin bevorzugt.

6.3.3. Ergebnisse der Untersuchungen anderer Autoren

Im Rahmen der Empfindlichkeitsprüfung wurden umfangreiche Literaturstudien durchgeführt, deren Ergebnis in den Tabellen 48 - 62, gegliedert nach einzelnen Substanzen, dargestellt ist. Diese Zusammenstellung kann nicht vollständig sein; viele Angaben sind in Arbeiten enthalten, in denen neben einer Vielzahl von Bakterienspezies auch Haemophilus getestet wurde. Insgesamt gesehen sind Untersuchungen mit höheren Stammzahlen

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Penicillin G

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Hirsch	(39)	1949	30	0,2-12,5	0,8	3,1		Levinthal	49 bekapselt, davon
"	(39)	1954	90	0,2-3,1	0,4	1,6		"	45 Typ b
"	(39)	1959	76	0,2-6,3	0,4	0,8		BHI + Fildes	Blut, CSF, Sputum
Khan	(50)	1967	100	0,125-25	1,0			BHI + NAD + Blut	alle Typ b
McLinn	(65)	1970	70	0,08-0,625	0,125	0,625	AD 10 ²	"	"
"	(65)	1970	70	0,312-10	2,5	10	AD 10 ⁵	"	"
Sabath	(89)	1970	24	0,2-1,6	0,8		AD	"	"
Emerson	(24)	1975	101 s	0,2-0,8	0,4		AD 10 ³	"	"
"	(24)	"	18 r	6,3-25	12,5		AD 10 ³	"	"
"	(24)	"	18 r	400-1600	1600		AD 10 ⁶	"	"
Yourassowsky	(123)	1975	100	0,024-25	0,78	3,12	AD 10 ⁵	TS + 2% Fildes	verschiedene Spezies
Finland	(26)	1976	35	0,4	0,4		AD 24h-K	TS + Blut	alle unbekapselt
Thornsberry	(104)	1976	67	0,12-128	16	64	MAD 10 ⁴	Schaedler + 5% Fildes	42 Typ b; 53 amp-r
Mayo	(64)	1977	50	0,5-128,0	1,0	4,0	MID 10 ⁴	MH + 5% Suppl. B	H. parainfluenzae, 3 amp-r
Kauffmann	(48)	1979	73	0,1-50,0	0,4	1,6	MAD 10 ⁴	MH + 5% Fildes	v. a. Sputum
"	(48)	"	77	0,05-50,0	0,4	6,2	"	"	verschiedene Spezies
Sanders	(90)	1981	14		0,12	1	MAD 10 ⁶	Levinthal	"
eigene Ergebnisse		1982	144	0,125-4	0,5	1	AD 10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
"	"	"	195	0,006-16	2	4	"	+ 1% IsoVitalex	H. parainfluenzae
"	"	"	33	0,006-8	1	4	"	"	verschiedene Spezies
Melby	(68)	1983	109	0,125-32,0	0,125	0,25	AD 10 ³	MH + Häm + NAD	v. a. Sputum

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Medium	Material
<u>Oxacillin</u>							
Finland eigene Ergebnisse	(26) 1976	35	6,3-50	25		AD 24h-K	alle unbekapselt
	1982	144	4-256	32	128	AD 10 ⁴ MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
	"	195	8- 256	128	256	AD 10 ⁴ + 1% IsoVitalex	H. parainfluenzae
	"	33	8-256	64	256	" " " AD 10 ⁴	verschiedene Spezies
<u>Cloxacillin</u>							
Sabath Finland eigene Ergebnisse	(89) 1970	24	25- 100	50		AD	Blut, CSF, Sputum
	(26) 1976	35	12,5-50	25		AD 24h-K TS + Blut	alle unbekapselt
	1982	144	4- 256	32	128	AD 10 ⁴ MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
	"	195	16- 256	256	256	" " " + 1% IsoVitalex	H. parainfluenzae
	"	33	8- 256	128	256	" " "	verschiedene Spezies
<u>Dicloxacillin</u>							
Sabath Finland eigene Ergebnisse	(89) 1970	24	25- 100	100		AD	Blut, CSF, Sputum
	(26) 1976	35	6,3-25	12,5		AD 24h-K TS + Blut	alle unbekapselt
	1982	144	8- 256	64	256	AD 10 ⁴ MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
	"	195	32- 256	256	256	" " " + 1% IsoVitalex	H. parainfluenzae
	"	33	16- 256	256	256	" " "	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Khan	(51) 1964/66	100	0,095-0,78	0,19	0,39	MID	BHI + Fildes	BHI + Fildes	alle Typ b
"	(51) 1973/74	60	0,19-100	0,39	3,12	"	"	"	"
Overturf	(75) 1962/64	174	0,1-0,8	0,2	0,4	MAD	2,5x 10 ⁵	MH-Broth + 1% Suppl. B	alle Typ b, nur Meningitis
"	(75) 1971/72	84	0,1-12,5	0,2	0,4	"	"	"	"
"	(76) 1974	37	0,1-0,4	0,2	0,4	"	"	"	"
McLinn	(65) 1970	70	0,156-1,25	0,312	0,625	AD 10 ²	Levinthal	49 bekapselt, davon	49 bekapselt, davon
"	(65) "	70	0,625-10	10	10	" 10 ⁵	"	"	45 Typ b
Sabath	(89) 1970	24	0,2-1,6	0,8	AD	AD	BHI + Fildes	Blut, CSF, Sputum	"
Sutherland	(101) 1970	82	0,05-1	0,25	0,5	AD 24h-K	Schokolade-Agar	"	"
Gordon	(31) 1974	40	0,1-3,12	0,78	1,56	AD 10 ²	Schokolade-Agar	alle Typ b	"
Knothe	(55) 1974	100	0,06-1	0,25	0,5	AD	Schokolade-Agar	x	"
Thornsberry	(103) 1974	40	0,12-32	0,25	32	MID 10 ⁴	MH + 10% Fildes	38 Typ b	"
Williams	(115) 1974	68	0,12-0,25	0,12	0,12	AD 10 ³	Levinthal	nur Atemwegs isolate	"
Emerson	(24) 1975	101 s	0,1-0,4	0,2	AD 10 ³	AD 10 ³	BHI + NAD + Blut	alle Typ b	"
"	(24) "	18 r	3,1-12,5	3,1	" 10 ³	" 10 ³	"	"	"
"	(24) "	101 s	0,2-0,4	0,4	AD 10 ⁶	AD 10 ⁶	BHI + NAD + Blut	alle Typ b	"
"	(24) "	18 r	400-1600	1600	"	"	"	"	"
Kammer	(47) 1975	17 s	0,25-1	0,5	0,5	AD 24h-K	MH + 5% Blut +	"	"
"	(47) "	17 r	16-128	64	128	" 1:100	1% IsoVitalex	"	"
Yourassowsky	(123) 1975	100	0,024-6,25	0,19	0,39	AD 10 ⁵	TS + 2% Fildes	verschiedene Spezies	"
Brotherton	(15) 1976	84	0,032-2	0,5	1	MAD 10 ⁵	MH + 10% Fildes	alle Typ b	"
Finland	(26) 1976	35	0,04-0,8	0,8	AD 24h-K	AD 24h-K	TS + Blut	alle unbekapselt	"

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Retsema	(83) 1976	10		0,39	3,12	AD	10 ⁴	BHI + 5% Fildes + 2% IsoVitalex	
Jokipii	(43) 1977	157	0,125-0,5	0,125	0,25	MID	5x10 ⁴	MH + 10% Fildes	nur Otitis und Sinusitis
Mayo	(64) 1977	50	0,25-128	0,5	1	MID	10 ⁴	MH + 5% Suppl. B	H.para-influenzae, 3 amp-r
Overturf	(76) 1977	42	0,1-0,4	0,2		MAD		modif. Levinthal	nur Meningitis
Jørgensen	(46) 1978	68 s	0,6-1	0,25	0,5	AD	10 ⁴	MH + 5% Suppl. C	
"	(46) "	32 r	4-64	8	32	"	"	"	
Verbist	(108) 1978	28	0,12-0,25	0,25	0,25	AD	10 ⁷	Levinthal	2 amp-r
Wise	(118) 1978	13	0,12-16	0,25	0,5	MAD	10 ⁶	Levinthal +	"
"	(119) "	25	0,06-2	0,12	0,12	AD	10 ³	Schokolade-Agar	"
"	(119) "	25	0,12-4	0,12	1	"	10 ⁶	Iso-Sensitest +	"
Braveny	(13) 1979	11 r	4-32	8	16	MID	5x10 ⁴	0,1% NAD+5% Blut	
Gootz	(30) 1979		0,03-0,5	0,03	0,5	MAD	10 ⁵	Levinthal	
Kauffmann	(48) 1979	73	0,05-6,2	0,2	0,4	MAD	10 ⁴	MH + 5% Fildes	v. a. Sputum
"	(48) "	77	0,05-50	0,2	0,8	"	"	"	verschiedene Spezies
Knothe	(56) 1979	30	0,5-1	0,5	1	AD		MH + 'NAD + Blut	
Verbist	(109) 1979	28	0,25-0,5	0,25		AD	24h-K	MH + 2% Fildes + 0,5% Suppl. C	

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Ampicillin (3)

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Watanakunakorn	(113) 1979	23	0,06-4	0,25		AD	10 ⁵	MH + 5% Fildes	Typ b
"	" (113)	157	0,06-16	0,25		"	"	"	non-b
"	" (113)	14	0,12-4	0,25		"	"	"	H. parainfluenzae
Baker	(4) 1980	40 s	0,25	0,25		"			
"	" (4)	40 r	16-128	64					
Braveny	(14) 1980	300 s	0,015-2	0,25	1	MID	5x10 ⁴	Iso-Sensitest +	H. influenzae und
"	" (14)	22 r	0,125-64	1	64	"	"	NAD + Blut	H. parainfluenzae
Mason	(61) 1980	104	0,06-128	0,5	128	AD	10 ⁵	MH + NAD + Häm-in	
Bergeron	(8) 1981	75 s	0,25-2	0,5	1	"	10 ⁶	BHI + 1% IsoVita-	
"	" (8)	25 r	128-128	128	128	"	"	leX + 1% Häm-in	
Sanders	(90) 1981	14		0,06	0,25	MAD	10 ⁶	Levinthal	
Somenzi	(97) 1981	145	0,06-1	0,5	1	AD	10 ³	MH + 5% Fildes	
Brown	(16) 1982	24	0,12-4	2	2	"	"	Iso-Sensitest	13 amp-r
Verbist	(111) 1982	36 s	0,25-2	0,5	1	"	10 ⁶	DST-Agar+5% Blut	
"	" (111)	37 r	4-256	128	256	"	"		
eigene	1982	144	0,06-1	0,25	0,5	"	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
Ergebnisse	"	195	0,03-2	0,5	1	"	"	+1% IsoVitalerX	H. parainfluenzae
"	"	33	0,125-2	0,25	1	"	"	"	verschiedene Spezies
Clarke	(21) 1983	19	0,06-8	2	8	"	10 ³	Iso-Sensitest	
Melby	(68) 1983	109	0,125-32	0,25	0,5	"	"	MH+1% Häm-in+NAD	v. a. Sputum
Borer-	(12) 1984	188 s	0,06-1	0,12	0,25	"	"	MH + 1% Häm-in	v. a. Atemwegs isolate
Bigliardi	"	20 r	2-64	8	64	"	"	+ 1% NAD	"

Tab. 51

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Amoxycillin

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Sutherland	(101) 1970	82	0,025-1	0,25	0,5	AD	24h-K	Schokolade-Agar	nur Atemwegs- isolate alle Typ b
Knothe	(55) 1974	100	0,06-1	0,25	0,25	AD		Schokolade-Agar	
Williams	(115) 1974	68	0,12-0,5	0,25	0,25	AD	10 ³	Levinthal	
Emerson	(24) 1975	101 s	0,05-0,8	0,4		AD	10 ³	BHI + NAD + Blut	
"	(24) "	18 r	3,1-12,5	6,3		AD	10 ³	"	
"	(24) "	101 s	0,4-0,8	0,4		"	10 ⁶	"	
"	(24) "	18 r	1600- 1600	1600		"	10 ⁶	"	
Yourassowsky	(123) 1975	100	0,024-3,12	0,39	0,78	AD	10 ⁵	TS + 2% Fildes	
Finland	(26) 1976	35	0,4-0,8	0,4		AD	24h-K	TS + Blut	
Thornberry	(104) 1976	67	0,12-64	16	32	MAD	10 ⁴	Schaedler + 5% Fildes	
Jokipii	(43) 1977	157	0,125-0,5	0,25	0,25	MID	5x10 ⁴	MH + 10% Fildes	nur Otitis u. Sinusitis
eigene Ergeb- nisse	1982	144	0,125-2	0,5	1	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs- isolate
"	"	195	0,125-1	0,5	0,5	AD	"	+ 1% Isovitalex	H. parainfluenzae
"	"	33	0,125-1	0,5	0,5	"	"	" "	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Wise	(118)	1978	13	0,06-4	0,06	0,06	MAD	10 ⁶	2 amp-r
Baker	(4)	1980	40 s	0,25	0,25			Levinthal	
"	(4)	"	40 r	4-128	16				
eigene Ergeb-	1982	144	0,015-0,5	0,06	0,125	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
nisse	"	195	0,015-1	0,25	0,5	"	"	+ 1 % IsoVitalex	H. parainfluenzae
"	"	33	0,015-0,5	0,125	0,5	"	"	" " "	verschiedene Spezies

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Mezlocillin

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Wise	(118)	13	0,06-8	0,06	1	MAD	10 ⁶	Levinthal	2 amp-r
Gootz	(30)	11 s	0,015-1	0,015	0,5	MAD	10 ⁵	Levinthal	
"	(30)	4 r	8-32	8	32	"	"	"	
Verbist	(109)	28	0,03-0,5	0,03		AD	24h-K	MH + 2% Fildes + 0,5% Suppl. C	
Baker	(4)	40 s	0,25	0,25					
"	(4)	40 r	2-128	4					
Sanders	(90)	14		0,015	0,25	MAD	10 ⁶	Levinthal	
Brown	(16)	24	0,03-4	0,5	2	AD	10 ³	Iso-Sensitest- Agar	13 amp-r
eigene Ergeb- nisse	1982	144	0,015-2	0,06	0,5	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	V. a. Atemwegs isolate
"	"	195	0,03-4	0,5	2	"	"	+ 1% IsoVitalex	H. parainfluenzae
"	"	33	0,06-2	0,5	1	"	"	" " "	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Verbist	(108)	28	0,03-0,25	0,03	0,12	AD 10 ⁷			
Wise	(119)	25	0,6-0,5	0,06	0,06	AD 10 ³		Levinthal +	2 amp-r
"	(119)	25	0,06- 4	0,06	0,25	" 10 ⁶		Schokolade-Agar	"
Gootz	(30)	11 s	0,015-2	0,015	0,06	MAD 10 ⁵		Levinthal	
"	(30)	4 r	2-8	2	4	" "		"	
Verbist	(109)	28	0,015-0,12	0,015		AD	24h-K	MH + 2% Fildes + 0,5% Suppl. C	
Baker	(4)	40 s	0,25	0,25					
"	(4)	40 r	1-128	1					
Robinson	(86)	30	0,06- 256	0,06	0,25	AD 10 ⁴		nach Ericsson und Sherris	
eigene Ergeb- nisse	1982	144	0,008-0,5	0,03	0,125	AD 10 ⁴		MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
"	"	195	0,004-2	0,25	1	" "		+ 1% Isovitalex	H. parainfluenzae
"	"	33	0,03-1	0,125	0,5	" "		" " "	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Wise	(119) 1978	25	0,06-0,25	0,06	0,06	AD	10 ³	Levinthal +	2 amp-r
"	(119) "	25	0,06- 4	0,06	0,12	"	10 ⁶	Schokolade-Agar	"
Gootz	(30) 1979	11 s	0,015-0,5	0,015	0,06	MAD	10 ⁵	Levinthal	
		4 r	1-4	1	4				
Verbist	(109) 1979	28	0,015-0,06	0,015		AD	24h-K	MH + 2 % Fildes + 0,5% Suppl. C	
eigene Ergeb-	1982	144	0,008-2	0,06	0,25	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
nisse	"	195	0,008-2	0,25	0,5	"	"	+ 1% IsoVitalerX	H. parainfluenzae
"	"	33	0,03-1	0,125	0,5	"	"	" " "	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Sabath	(89)	1970	17	0,8		AD		BHI + Fildes	Blut, CSF, Sputum
Gordon	(31)	1974	32	0,39	1,56	AD	10 ²	Schokolade-Agar	alle Typ b
Kammer	(47)	1975	17 s	0,25	1,0	AD	24h-K	MH + 5% Blut +	
"	(47)	"	17 r	8,0	32	"	1:100	1% Isovitalex	
Yourassowsky	(123)	1975	100	0,19	0,39	AD	10 ⁵	TS + 2% Fildes	verschiedene Spezies
Finland	(26)	1976	35	0,4		AD	24h-K	TS + Blut	alle unbekapst
Retsema	(83)	1976	10	0,78	1,56	AD	10 ⁴	BHI + 5% Fildes + 2% Isovitalex	"
Thornsberry	(104)	1976	67	2	16	MAD	10 ⁴	Schaedler + 5% Fildes	119
Mayo	(64)	1977	50	0,03	0,06	MID	10 ⁴	MH+5% Suppl. C	42 Typ b, 53 amp-r
Overturf	(76)	1977	42	0,2		MAD		modif. Levinthal	H. parainfluenzae
Wise	(118)	1978	13	0,25	4	MAD	10 ⁶	Levinthal	nur Meningitis
Baker	(4)	1980	40 s	0,25					2 amp-r
"	(4)	"	40 r	0,5-128	1				
Sanders	(90)	1981	14 s	0,12	0,5	MAD	10 ⁶	Levinthal	
eigene Ergeb- nisse		1982	144	0,25	0,5	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
"		"	195	0,5	0,5	"	"	+ 1% Isovitalex	H. parainfluenzae
"		"	33	0,25	0,25	"	"	" " "	verschiedene Spezies

Tab. 57

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von *Haemophilus influenzae* gegen Pirbenicillin

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Retsema	(83)	1976	10	0,78	6,25	AD	10 ⁴	BHI + 5% Fildes + 2% IsoVitalex	
Wise	(118)	1978	13	0,25	0,5	MAD	10 ⁶	Levinthal	2 amp-r
eigene Ergeb- nisse	1982	144	0,125-8	0,5	2	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin + 1% IsoVitalex	v. a. Atemwegs isolate H. parainfluenzae
"	"	195	0,125-8	1	4	"	"	" " "	verschiedene Spezies
"	"	33	0,25-8	1	2	"	"	" " "	

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l		Medium	Material
Sabath	(89)	1970	24	0,2-1,6	0,4	AD	BHI + Fildes	Blut, CSF, Sputum
Gordon	(31)	1974	38	0,1-3,12	0,39	AD 10 ²	Schokolade-Agar	alle Typ b
Kammer	(47)	1975	17 s	0,25-1	0,25	AD 24h-K	MH + 5% Blut +	
"	(47)	"	17 r	4-32	16	" 1:100	1 % IsoVitalax	
Yourassowsky	(123)	1975	100	0,048-3,12	0,19	AD 10 ⁵	TS + 2% Fildes	verschiedene Spezies
Finland	(26)	1976	35	0,2-0,8	0,4	AD 24h-K	TS + Blut	alle unbekapselt
Thornberry	(104)	1976	67	0,03-64	2	MAD 10 ⁴	Schaedler +	42 Typ b,
					8		5% Fildes	53 amp-r
Wise	(118)	1978	13	0,12-8	0,25	MAD 10 ⁶	Levinthal	2 amp-r
Verbist	(109)	1979	28	0,12-0,25	0,12	AD 24h-K	MH+2% Fildes +	
							0,5% Suppl. C	
Baker	(4)	1980	40 s	0,25	0,25	MID 5x10 ⁴	Iso-Sensitest	H. influenzae und
"	(4)	"	40 r	1-128	1	" "	NAD	H. parainfluenzae
Braveny	(14)	1980	300 s	0,03-8,0	0,25	AD 10 ⁵	MH + NAD+Hämin	
"	(14)	"	22 r	0,125-32,0	0,5	MAD 10 ⁶	Levinthal	
Mason	(61)	1980	104	0,06-16	0,25	AD 10 ⁶	DST-Agar +	
Sanders	(90)	1981	14	0,25-32	0,06	" "	5% Blut	
Verbist	(111)	1982	36 s	0,25-32	0,25	AD 10 ⁶	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
"	(111)	"	37 r	0,25-32	4	" "	+ 1% IsoVitalax	H. parainfluenzae
eigene Ergeb-	1982	144	0,03-0,5	0,25	0,5	AD 10 ⁴	" "	verschiedene Spezies
nisse	"	195	0,03-2	0,25	0,25	" "	" "	
"	"	33	0,03-0,5	0,25	0,25	" "	" "	

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Temocillin

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Brown	(16) 1982	24	0,12-8	0,25	4	AD	10 ³	Iso-Sensitest	
Chen	(20) 1982	25 s	0,12-4	0,5	1	AD	10 ⁴	Iso-Sensitest	
"	(20) "	38 r	0,12-4	1	2	AD	"	Blut + NAD	
Phillips	(78) 1982	27	0,5-4	0,5	1	AD	10 ⁴	DST-Agar + Blut + NAD	7 amp-r
Piot	(80) 1982	25 s	0,2-1	0,5		AD	10 ⁴	MH + 2% Fildes	
"	(80) "	25 r	0,2-1	0,2		"	"	" " "	
Verbist	(111) 1982	36 s	0,12-1	0,5	0,5	AD	10 ⁶	DST-Agar +	
"	(111) "	37 r	0,12-2	0,5	0,5	AD	"	5% Blut	
eigene Ergeb- nisse	1982	68	0,5-8	1	2	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
"	"	2	1-8	2	8	"	"	+ 1% IsoVitalex	H. parainfluenzae
"	"	4	0,5-1	1	1	"	"	" " "	verschiedene Spezies
Bartmann	(5) 1983	47 s		0,4	0,9	AD	10 ⁵	MH + 5% Blut +	H. influenzae und
"	(5) "	11 r		0,5	0,9	"	"	1 % NAD	H. parainfluenzae
Clarke	(21) 1983	19	0,12-0,5	0,25	0,5	AD	10 ³	suppl.-Iso- Sensitest	

Tab. 60

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Mecillinam

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Williams (116)	1976	34	16-64	64	64	AD	10 ³	DST + Levinthal	
eigene Ergeb- nisse	1982	144	2- 256	256	256	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate
"	"	195	1- 256	128	256	"	"	+ 1% Isovitalex	H. parainfluenzae
"	"	33	1- 256	64	256	"	"	" " "	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Hirsch	(39) 1954	90	0,8-3,1	3,1	3,1				
"	(39) 1959	50	1,6-6,3	1,6	3,1				
Khan	(50) 1967	100	0,095-3,12	0,78	1,56			BHI + FILDES	49 bekapselt, davon
McLinn	(65) 1970	70	0,156-1,25	0,625	0,625	AD 10 ²		Levinthal	45 Typ b
"	(65) "	70	0,312-5	1,25	2,5	" 10 ⁵		"	Blut, CSF, Sputum,
Sabath	(89) 1970	24	0,8-3,1	1,6		AD		BHI + Fildes	alle Typ b
Gordon	(31) 1974	37	0,2-6,25	0,39	0,78	AD 10 ²		Schokolade-Agar	
Knothe	(55) 1974	100	0,12-16	0,25	1	AD		Schokolade-Agar	
Thornsberry	(103) 1974	25	0,12-16	0,25	0,25	MID 10 ⁴		MH + 10% Fildes	
Williams	(115) 1974	68	0,12-6	0,25	8	AD 10 ³		Levinthal	nur Atemwegs isolate
Emerson	(24) 1975	100	0,2-0,8	0,8		AD 10 ³		BHI + NAD + Blut	alle Typ b
"	(24) "	17 r	0,4	0,4		" "		"	"
"	(24) "	"	0,4-0,8	0,8		" 10 ⁶		"	"
Kammer	(47) 1975	34	1-128	1	2	AD 24h-K		MH + 5% Blut +	17 s, 17 r
						1:100		1 % Isovitalex	
Yourassowsky	(123) 1975	100	0,024-25	0,39	0,78	AD 10 ⁵		TS + 2% Fildes	verschiedene Spezies
Mayo	(64) 1977	50	0,12-8	0,25	8	MID 10 ⁴		MH + 5% Suppl. B	H. parainfluenzae
Braveny	(13) 1979	11 r	0,5-16,0	0,5		MID 5x10 ⁴		Iso-Sensitest +	
						0,1% NAD+5% Blut			
Kauffmann	(48) 1979	73	0,05-12,5	0,4	0,8	MAD 10 ⁴		MH + 5% Fildes	v. a. Sputum
"	(48) "	77	0,05-25	0,4	12,5	" "		MH + 5% Fildes	verschiedene Spezies

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Me- thode	Inokulum	Medium	Material
Knothe	(56) 1979	30	0,5-2	0,5	1	AD		MH + NAD + Blut	
Watanakunakorn	(113) 1979	14	0,25-1,0	0,5		AD	10 ⁷⁻⁸	MH + 5% Fildes	
"	(113) "	157	0,12-16	0,5		"	"	" " "	non-b
"	(113) "	14	0,25-1	0,5		"	"	" " "	H. parainfluenzae
Braveny	(14) 1980	300 s	0,125-2	0,5	1	MID	10 ⁵	Iso-Sensitest +	H. influenzae und
"	(14) "	22 r	0,5-32	4	32	"	10 ⁴	NAD + Blut	
Somenzi	(97) 1981	145	0,12-32	0,5	2	AD	10 ³	MH + 5% Fildes	
eigene Ergeb-	1982	144	0,25-32	1	2	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin	v. a. Atemwegs isolate ,
nisse	"	195	0,125-8	1	2	"	"	+ 1% Isovitalex	H. parainfluenzae
"	"	33	0,125-8	1	2	"	"	" " "	verschieden Spezies
Borer-Bigliardi	(12) 1984	188 s	0,06-4	0,12	0,5	AD	10 ³	MH + 1% Häm	v. a. Atemwegs isolate
"	"	20 r	0,06-32	0,5	8	"	"	NAD	"

Auszug aus der Literatur zur Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae gegen Chloramphenicol (1)

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Hirsch	(39) 1949	16	0,8	0,8	0,8				
"	(39) 1954	90	0,4-3,1	0,8	1,6				
"	(39) 1959	50	0,8-3,1	1,6	3,1				
Overturf	(75) 1962/64	134	0,1-1,6	0,4		MAD	2x10 ⁵	MH-Broth + 1% Suppl. B	alle Typ b, nur Meningitis
"	(75) 1971/72	84	0,1-3,13	0,4		"	"	"	"
"	(75) 1974	19	0,1-0,8	0,4		"	"	"	"
McLinn	(65) 1970	70	0,625-5	0,625	1,25	AD	10 ²	Levinthal	49 bekapselt, dav. 45 Typ b
"	(65) "	"	0,625-10	1,25	2,5	"	10 ⁵	"	"
Sabath	(89) 1970	17	0,4-3,1	1,6		"	"	BHI + Fildes	Blut, CSF, Sputum
Gordon	(31) 1974	34	0,39-3,12	0,39	1,56	"	10 ²	Schokolade-Agar	alle Typ b
Knothe	(55) 1974	100	0,06-2	0,25	0,5	"	"	Schokolade-Agar	
Thornsberry	(103) 1974	25	0,25-0,5	0,5	0,5	MID	10 ⁴	MH + 10% Fildes	
Williams	(115) 1974	68	0,12-1	0,25	0,5	AD	10 ³	Levinthal	nur Atemwegs isolate
van Beers	(6) 1975	110	0,097-1,56	0,39	0,78	AD		DST-Agar + 2% Fildes	verschiedene Spezies
Emerson	(24) 1975	101 s	0,05-0,8	0,4		AD	10 ³	BHI+NAD+Blut	alle Typ b
"	(24) "	18 r	0,4-0,8	0,8		"	"	"	"
"	(24) "	101 s	0,4-0,8	0,8		"	10 ⁶	"	"
"	(24) "	18 r	0,8	0,8		"	"	"	"

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Kammer	(47) 1975	34	0,5-2	1	1	AD	24h-K	MH + 5% Blut + 1 % Isovitalex	17 s, 17 r
Yourassowsky	(123) 1975	100	0,024-1,56	0,39	0,78	AD	10 ⁵	TS + 2% Fildes	verschiedene Spezies
Brotherton	(15) 1976	88	0,032-8	0,25	1	MAD	10 ⁵	MH + 10% Fildes	alle Typ b
Mayo	(64) 1977	50	0,25-2	0,5	0,5	MID	10 ⁴	MH + 5% Suppl. B	H. parainfluenzae
Overturf	(76) 1977	42	0,4-0,8	0,8	0,8	MAD	modif. Levinthal	nur Meningitis	-
Braveny	(13) 1979	11 r	0,5-1	1	1	MID	5x10 ⁴	Iso-Sensitest + 0,1% NAD+5% Blut	- 127 -
Kauffmann	(48) 1979	73	0,1-6,2	0,4	0,8	MAD	10 ⁴	MH + 5% Fildes	v. a. Sputum
"	(48) "	77	0,05-3,1	0,4	0,8	"	"	"	verschiedene Spezies
Watanakunakorn	(113) 1979	23	0,25-1	0,5	0,5	AD	10 ⁵	MH + 5% Fildes	Typ b
"	(113) "	157	0,12-4	0,5	0,5	"	"	"	non-b
Braveny	(14) 1980	300 s	0,5-4	1	1	MID	5x10 ⁴	Iso-Sensitest +	H. influenzae und
"	(14) "	22 r	0,5-16	1	2	"	"	NAD + Blut	H. parainfluenzae
Mason	(61) 1980	104	0,06-4	0,5	2	AD	10 ⁵	MH + NAD + Hämin	
Bergeron	(8) 1981	75 s	0,12-2	1	1	AD	10 ⁶	BH+1% Isovitalex	
"	(8) "	25 r	0,5-1	1	1	"	"	+ 1% Hämin	

Autor	Jahr	Stamm- zahl	Spannweite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Methode	Inokulum	Medium	Material
Somenzi	(97) 1981	145	0,25-16	0,5	2	AD	10 ³	MH + 5% Fildes	10 amp-r v. a. Atemwegs isolate H. parainfluenzae verschiedene Spezies v. a. Sputum v. a. Atemwegs isolate "
Connor	(22) 1982	30	0,1-0,8	0,4	MAD	10 ⁴	MH+1%	IsoVitalex	
eigene	1982	144	0,25-2	1	1	AD	10 ⁴	MH+1% Hämoglobin +1% IsoVitalex	
Ergebnisse	"	195	0,125-4	1	2	"	"	"	
"	"	33	0,125-4	1	2	"	"	"	
Melby	(68) 1983	109	0,125-8	2	4	AD	10 ³	MH + Häm in + NAD	v. a. Sputum v. a. Atemwegs isolate "
Borer-Bigliardi	(12) 1984	188 s	0,06-4,0	0,12	0,25	AD	10 ³	MH + 1% Häm in	
"	(12) "	20 r	0,06-4,0	0,25	4,0	"	"	+ 1% NAD	

(>100) selten; am häufigsten wurde die Spezies *H. influenzae* getestet. Untersuchungen an *H. parainfluenzae* oder anderen Spezies sind spärlich. Auch die Biotypisierung der Teststämme wurde bis jetzt selten vorgenommen. In der Regel wurden klinische Isolate, teilweise ohne nähere Angaben zum Isolierungsmaterial, geprüft.

Im folgenden Abschnitt soll ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren, getrennt nach Substanzen, versucht werden, obwohl dies aufgrund bereits genannter Faktoren und aufgrund der Fülle des Materials schwierig ist. Vergleichsgrundlage ist die MHK_{50} , beschränkt auf Betalaktamase-negative Kollektive. Gründe für abweichende Ergebnisse, sofern sie nicht in der Methodik zu finden sind, können nicht angegeben werden.

Im Anschluß daran sollen einzelne Arbeiten, die im Zeitraum von 1974 - 1984 veröffentlicht wurden und in Stammkollektiv und evtl. Methodik ähnliche Voraussetzungen aufweisen wie die vorliegende Arbeit, hervorgehoben werden.

Für Penicillin G liegen die Werte der MHK_{50} zwischen 0,4 und 1,0 mg/l, drei Autoren (65,68,90) fanden niedrigere Werte von 0,125 bzw. 0,152 mg/l. Gründe hierfür könnten kleine Fallzahl (90) bzw. kleines Inokulum (65,68) sein. Für die Isoxazolylpenicilline stehen nur ein bzw. zwei Vergleichsautoren zur Verfügung. Bei beiden (26,89) liegt die MHK_{50} mit Werten von 12,5 - 100 mg/l ebenso wie in der vorliegenden Arbeit weit über der Bemessungsgrenze.

Die meisten Angaben fanden sich erwartungsgemäß für Ampicillin. Die Mehrzahl der Autoren fand Werte zwischen 0,12 und 0,8 mg/l; zwei Autoren (30,90) liegen niedriger, bei 0,03 und 0,06 mg/l, beide Angaben beruhen auf einer sehr kleinen Stammzahl. Die Werte für Amoxycillin weisen eine sehr geringe Streuung auf und liegen bei 0,25 - 0,4 mg/l. Das eigene Ergeb-

nis liegt geringfügig höher bei 0,5 mg/l.

Die Werte für die Acylamino- und -ureidopenicilline stammen grobenteils nicht aus Prüfungen mit großen klinischen Stammzahlen und sind für Azlocillin, Mezlocillin und Piperacillin $\leq 0,25$ mg/l, für Bay k 4999 $\leq 0,06$ mg/l.

Für Carbenicillin finden sich MHK_{50} -Werte von 0,19 - 0,8 mg/l. Die beiden Vergleichsautoren für Pirbenicillin liegen jeweils 1 Verdünnungsstufe niedriger (118) bzw. höher (83) als das eigene Ergebnis von 0,5 mg/l. Wie Amoxycillin weist auch Ticarcillin einen engen Bereich auf, die MHK_{50} liegt zwischen 0,19 und 0,4 mg/l.

Die Werte für Temocillin liegen um 1 oder 2 Verdünnungsstufen niedriger als der eigene Wert von 1 mg/l.

WILLIAMS (116) fand für Mecillinam zwar eine um 2 Stufen niedrigere MHK_{50} von 64 mg/l, die Aktivität reicht jedoch nicht für den therapeutischen Gebrauch.

Für die beiden Referenzsubstanzen Tetracyclin und Chloramphenicol findet die Mehrzahl der Autoren MHK_{50} -Werte von 0,25 - 1,0 bzw. 0,4 - 1,0 mg/l.

Die eigenen Ergebnisse befinden sich fast immer in den angegebenen Bereichen, die meist nur geringfügigen Abweichungen bei einigen Substanzen sind jeweils angegeben.

1974 prüfte WILLIAMS (115) 68 Isolate von *H. influenzae* aus dem Respirationstrakt. Alle Stämme waren Ampicillin-empfindlich, die MHK_{50} für Ampicillin mit 0,12 mg/l und Amoxycillin mit 0,25 mg/l liegt jeweils eine Stufe höher als in den eigenen Untersuchungen. Der Anteil Tetracyclin-resistenter Organismen ist mit 10 % groß.

1977 untersuchte JOKIPII (43) in Finnland 157 Stämme *H. influenzae* aus Mittelohr und Kieferhöhle. Kein Stamm bildete Beta-laktamase, die MHK_{50} -Werte für Ampicillin und Amoxycillin sind identisch mit den Werten von WILLIAMS (115).

1979 veröffentlichte KAUFFMAN (48) eine Untersuchung an 150 Isolaten, die hauptsächlich aus dem Respirationstrakt stammten. 73 Stämme waren *H. influenzae*, 77 *Haemophilusspezies*, davon überwiegend *H. parainfluenzae*. Gemessen an der MHK_{50} ergaben sich für *H. influenzae* übereinstimmende Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit für Penicillin G und Ampicillin, ein um 1 bzw. 2 Stufen niedrigerer Wert für Ampicillin und Penicillin G bei den *Haemophilusspezies*.

Aus Norwegen liegt eine Arbeit mit 109 Stämmen von *H. influenzae* vor, die ebenfalls hauptsächlich aus Sputen isoliert wurden (68). Es fand sich ein Anteil von 3,6 % Betalaktamasebildnern, die MHK_{50} für Ampicillin mit 0,25 mg/l ist identisch mit dem eigenen Ergebnis.

Das Stammkollektiv einer weiteren Arbeit aus der Schweiz (12) besteht ebenfalls zu drei Vierteln aus Isolaten aus dem Respirationstrakt. Für Ampicillin ergab sich ein identisches Spektrum von 0,06 - 1 mg/l.

7.0. ZUSAMMENFASSUNG

- Aufgabe der Arbeit war es, eine größere Zahl klinischer Isolate der Gattung *Haemophilus* nach Art und Biovar zu bestimmen und die Empfindlichkeit gegen verschiedene Penicilline zu prüfen. Insbesondere sollte geprüft werden, ob sich die Penicillinempfindlichkeit der einzelnen Arten und Biovare in der Gattung *Haemophilus* unterscheidet. Besonderes Interesse galt *H. influenzae* und *H. parainfluenzae*.
- 377 klinische Isolate, davon 362 aus Sputen und Trachealsekret, wurden geprüft. Die klinische Bedeutung der einzelnen Stämme wurde nicht berücksichtigt. Außerdem wurden 15 Beta-laktamase-bildende Stämme von *H. influenzae* untersucht.
- Die Differenzierung und Biotypisierung wurde nach den Kriterien von KILIAN durchgeführt. Geprüft wurde im einzelnen der Bedarf an speziellen Wachsfaktoren, die Porphyrin-, Indol- und H_2S -Bildung, die Aktivität von Urease und Ornithindecaboxylase und die Fermentation von Glukose, Saccharose, Laktose, Ribose und Xylose.
- Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden im Agardilutionstest auf MÜLLER-HINTON-Agar mit Zusatz von 1 % Hämoglobin und 1 % IsoVitaleX bestimmt. Insgesamt wurden 17 Penicilline getestet, Penicillin G, vier Isoxazolylpenicilline, drei Aminopenicilline einschließlich eines Ampicillinesters, vier Carboxypenicilline und vier Acylamino- oder Acylureidopenicilline sowie Mecillinam. Als Referenzsubstanzen wurden Tetracyclin und Chloramphenicol geprüft.
- Die Differenzierung und Biotypisierung ergab folgende Ergebnisse: 146 *H. influenzae* (38,7 %) mit den Biovaren 1 bis 7, 197 *H. parainfluenzae* (52,3 %) mit den Biovaren 1 bis 3, 12 *H. segnis* (3,2 %), 8 *H. parasuis* (2,1 %), 3 Taxon A (0,8 %),

8 Taxon B (2,1 %), 1 *H. haemoglobinophilus* (0,3 %) und 1 *H. aphrophilus* (0,3 %). Ein Stamm war nicht eindeutig zuzuordnen.

- Die Ergebnisse der MHK-Bestimmung wurden ausführlich in Tabellen dargestellt, getrennt für die Spezies und Biovare. Die Aktivität der einzelnen Substanzen wird am geometrischen Mittel verglichen. Für das Gesamtkollektiv der Betalaktamase-negativen Stämme ergibt sich folgende Reihe mit abnehmender Wirksamkeit: Piperacillin, Bay k 4999, Azlocillin, Ticarcillin, Carbenicillin, Mezlocillin, Ampicillin, Amoxycillin, Pirbenicillin, Penicillin G, Pivampicillin, Temocillin, Mecillinam, Flucloxacillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, also höchste Wirksamkeit bei den Acylamino- und -ureidopenicillinen, gefolgt von Carboxy- und Aminopenicillinen. Die Wirksamkeit der Penicilline ist gegen Betalaktamase-produzierende Stämme von *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* erheblich eingeschränkt. Als gut wirksam erwies sich Temocillin, dessen Aktivität nicht vermindert war.
- Es ergaben sich keine großen Unterschiede in der Empfindlichkeit der verschiedenen Spezies und Biovare. Insgesamt ist *H. influenzae* empfindlicher für Penicilline als *H. parainfluenzae*. Die übrigen Spezies liegen in ihrer Empfindlichkeit zwischen *H. influenzae* und *H. parainfluenzae*. Innerhalb der Spezies fällt die etwas größere Empfindlichkeit von *H. influenzae* Biovar 2 auf.
- Die Bedeutung der Gattung *Haemophilus* in Human- und Veterinärmedizin, die Rolle der Penicillintherapie sowie die der Ampicillinresistenz wird in der Einleitung dargestellt.
- Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden mit denen anderer Autoren anhand einer ausführlichen Literaturrecherche verglichen und diskutiert.

8.0. LITERATUR

- (1) Albritton, W.L., S. Penner, L. Slaney, J. Brunton. Biochemical characteristics of *Haemophilus influenzae* in relationship to source of isolation and antibiotic resistance. *J. Clin. Microbiol.* 7:519-523 (1978)
- (2) Albritton, W.L. Infections due to *Haemophilus* species other than *Haemophilus influenzae*. *Annu. Rev. Microbiol.* 36:199-216 (1982)
- (3) Azimi, P.H. Clinical and laboratory investigation of cefamandole therapy of infections in infants and children. *J. Infect. Dis.* 137:S155-S160 (1978)
- (4) Baker, C.N., C. Thornsberry, R.N. Jones. In vitro antimicrobial activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam (LY 127935), azlocillin, mezlocillin and other β -lactam-antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:757-761 (1980)
- (5) Bartmann, K., R. Tarbuc. In vitro activity of temocillin, moxalactam and cefotaxime against gram-negative bacteria sensitive or resistant to ureidopenicillins and/or cefacedone. *Zbl. Bakt. Hyg. A* 256:202-210 (1983)
- (6) van Beers, D., E. Schoutens, M.P. Vanderlinden, E. You-rassowsky. Compared in vitro activity of chloramphenicol and thiamphenicol on common aerobic and anaerobic gram-negative bacilli. *Chemotherapia-Chemotherapy* 21: 73-81 (1975)
- (7) Beeuwkes, H., V.H. Rutgers. A combination of amoxycillin and clavulanic acid in the treatment of respiratory tract infections caused by amoxycillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Infection* 9:244-248 (1981)

- (8) Bergeron, M.G., S. Claveau, P. Simard. Limited in vitro activity of cefamandole against 100 beta-lactamase- and non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* strains : comparison of moxalactam, chloramphenicol, and ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19:101-105 (1981)
- (9) Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (8th ed.) Williams & Wilkins, Baltimore 1975
- (10) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 1 Williams & Wilkins, Baltimore 1984
- (11) Bongaerts, G.P.A., K.M. Bruggeman-Ogle. Effect of beta-lactamase and salt on mecillinam susceptibility of enterobacterial strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18:680-686 (1980)
- (12) Borer-Bigliardi, B., C. Piffaretti. *Haemophilus influenzae* isolated in Switzerland: sensitivity to antibiotics and biotyping. *Schweiz. med. Wschr.* 114:1909-1915 (1984)
- (13) Braveny, I. In-vitro Aktivität von Cefaclor gegen *Haemophilus influenzae* im Vergleich zu verschiedenen oralen Chemotherapeutika. *Infection* 7, Suppl. 6:532-535 (1979)
- (14) Braveny, I., K. Machka, K. Bartmann, K. Fabricius, F. Daschner, K.F. Petersen, H. Grimm, U. Ullmann, H. Freiesleben. Antibiotikaresistenz von *Haemophilus influenzae* in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch. med. Wschr.* 105:1341-1344 (1980)
- (15) Brotherton, T., T. Lees, R.D. Feigin. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to cefatrizine, ampicillin and chloramphenicol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10:322-324 (1976)

- (16) Brown, R.M., R. Wise, J.M. Andrews. Temocillin, in-vitro activity and the pharmacokinetics and tissue penetrations in healthy volunteers. J. Antimicrob. Chemother. 10:295-302 (1982)
- (17) Brunn, B., A. Friis-Møller. Ampicillin sensitivity and biotypes of recent Danish isolates of *Haemophilus influenzae*. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B 84:201-204 (1976)
- (18) Cadoz, M., F. Denis, H. Félix, I. Diop Mar. Treatment of purulent meningitis with a new cephalosporin - ro-cephin (13-9904). Clinical, bacteriological and pharmacological observations in 24 cases. Chemotherapy 27, Suppl. 1:57-61 (1981)
- (19) Center for Disease Control: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 23:77 (1974)
- (20) Chen, H.Y., J.D. Williams. Temocillin compared to ampicillin against *Haemophilus influenzae* and with other penicillins against intestinal aerobic gram-negative rods. J. Antimicrob. Chemother. 10:279-287 (1982)
- (21) Clarke, A.M., S.J.V. Zemcov. Comparative in-vitro activity of temocillin (BRL 17421), a new penicillin. J. Antimicrob. Chemother. 11:319-324 (1983)
- (22) Connor, E., C. Melick, R. Yogev. In-vitro and in-vivo efficacy of ceftriaxon, moxalactam and chloramphenicol against *Haemophilus influenzae* type b. J. Antimicrob. Chemother. 10:517-525 (1982)

- (23) Controni, G., L. Histen, W. Khan, L. Caplan, W.J. Rodriguez. The correlation of *Haemophilus influenzae* biotypes from infections in children with the source of specimen. Abstracts Meeting ASM, 78th Annual Meeting Las Vegas, Nevada, USA, 1978, Nr. C 21
- (24) Emerson, B.B., A.L. Smith, A.L. Harding, D.H. Smith. *Haemophilus influenzae* type b susceptibility to seventeen antibiotics. *J. Pediatr.* 86:617-620 (1975)
- (25) Farrar, W.E.jr., N.M. O'Dell. Beta-lactamase activity in ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6:625-629 (1974)
- (26) Finland, M., C. Garner, C. Wilcox, L.D. Sabath. Susceptibility of pneumococci and *Haemophilus influenzae* to antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9:274-287 (1976)
- (27) Fleming, A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10:226-236 (1929)
- (28) Fothergill, L.D., J. Wright. Influenzal meningitis: The relationship of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J. Immunol.* 24:273-284 (1933)
- (29) Golberg, R., J.A. Washington. The taxonomy and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus* species in clinical specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 70:899-904 (1978)
- (30) Gootz, T.D., C.C. Sanders, W.E. Sanders jr. In vitro activity of furazlocillin (Bay k 4999) compared with those of mezlocillin, piperacillin and standard beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15:783-791 (1979)

- (31) Gordon, R.C., T.R. Thompson, L.I. Stevens, W.H. Carlson. In vitro susceptibility of *Haemophilus influenzae* to eight antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6:114-115 (1974)
- (32) Granato, P.A., E.A. Jurek, L.B. Weiner. Biotypes of *Haemophilus influenzae*: relationship to clinical source of isolation, serotype and antibiotic susceptibility. *Am. J. Clin. Pathol.* 79:73-77 (1983)
- (33) Grassberger, R. Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. *Zschr. Hyg. Infekt.-Krh.* 25:453-476 (1897)
- (34) Gratten, M. *Haemophilus influenzae* biotype VII. *J. Clin. Microbiol.* 18:1015-1016 (1983)
- (35) Greenwood, D. Antimicrobial susceptibility tests and their clinical relevance. *J. Infect. Dis.* 144:380-385 (1981)
- (36) Hable, K.A., G.B. Logan, J.A. Washington. Three *Haemophilus* species. Pathogenic activity. *Am. J. Dis. Child.* 121:35-37 (1971)
- (37) Halsted, C., M.L. Lepow, N. Balassanian, J. Emmerich, E. Wolinsky. Otitis media. Clinical observations, microbiology and evaluation of therapy. *Am. J. Dis. Child.* 115:542-551 (1968)
- (38) Hamory, B.H., M.A. Sande, A. Sydnor jr., D.L. Seale, J.M. Gwaltney jr. Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis. *J. Infect. Dis.* 139:197-202 (1979)
- (39) Hirsch, H.A., M. Finland. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to 21 antibiotics in vitro. *Am. J. Med. Sci.* 239:33-40 (1960)

- (40) Howard, A.J., C.J. Hince, J.D. Williams. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Br. Med. J. 1:1657-1660 (1978)
- (41) Howie, V.M., J.H. Ploussard, J. Sloyer. Comparison of ampicillin and amoxycillin in the treatment of otitis media in children. J. Infect. Dis. 129:S181-S184 (1974)
- (42) Huet, M. L'uréase et la lysine-décarboxylase de *Haemophilus influenzae* et des espèces apparentées. Arch. Inst. Pasteur (Tunis) 36:29-35 (1959)
- (43) Jokipii, A.M., L. Jokipii. *Haemophilus influenzae* in otitis media and sinusitis: serotypes and susceptibility to ampicillin and amoxycillin in vitro. Infection 5: 140-143 (1977)
- (44) Jordan, E.O. The production of indole by certain strains of the Pfeiffer bacillus. J. Am. Med. Assoc. 72:1542-1543 (1919)
- (45) Jorgensen, J.H., P.M. Jones. Simplified medium for ampicillin susceptibility testing of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 7:186-190 (1975)
- (46) Jorgensen, J.H., G.A. Alexander. Comparative activities of selected beta-lactam antibiotics against *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 13:342-343 (1978)
- (47) Kammer, R.B., D.A. Preston, J.R. Turner, L.C. Hawley. Rapid detection of ampicillin-resistance of *Haemophilus influenzae* and their susceptibility to sixteen antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 8:91-94 (1975)

- (48) Kauffman, C.A., A.G. Bergman, C.S. Hertz. Antimicrobial resistance of *Haemophilus* species in patients with chronic bronchitis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 120:1382-1385 (1979)
- (49) Kawakami, Y., Y. Okimura, K. Masamitsu. Biochemical properties and antimicrobial susceptibility of recent clinical isolates of *Haemophilus* species. *Microbiol. and Immunol.* 25:79-84 (1981)
- (50) Khan, W., S. Ross, E.A. Zaremba. Comparative inhibition of *Haemophilus influenzae* by eight antibiotics. *Anti-microb. Agents Chemother.* - 1966:393-396
- (51) Khan, W., S. Ross, W. Rodriguez, G. Controni, A.K. Saz. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin. *J. Am. Med. Assoc.* 229:298-301 (1974)
- (52) Kilian, M. A rapid method for the differentiation of *Haemophilus* strains. The porphyrin test. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B* 82:835-842 (1974)
- (53) Kilian, M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species. *J. Gen. Microbiol.* 93:9-62 (1976)
- (54) Kilian, M., I. Sørensen, W. Frederiksen. Biochemical characteristics of 130 recent isolates from *Haemophilus influenzae meningitis*. *J. Clin. Microbiol.* 9:409-412 (1979)
- (55) Knothe, H., zitiert nach Yourassowsky, E. Susceptibility of *Haemophilus* to antibiotic: Present status. *Infection* 3:15-18 (1975)

- (56) Knothe, H. Die in-vitro-Aktivität von Cefaclor.
Infection 7, Suppl. 6:518-526 (1979)
- (57) Lautrop, H. Laboratory diagnosis of whooping-cough or
Bordetella infections. Bull. W. H. O. 23,15-31 (1960)
- (58) Lerman, S.J., J.M. Brunken, M. Bollinger. Prevalence
of ampicillin-resistant strains of Haemophilus influ-
enzae causing systemic infection. Antimicrob. Agents
Chemother. 18:474-475 (1980)
- (59) Lund, M.E., D.J. Blazevic. Rapid speciation of Haemo-
philus with the porphyrin production test versus the
satellite test for X. J. Clin. Microb. 5:142-144 (1977)
- (60) Maesen, F.P.V., B.J. Davies. A clinical comparison of
ampicillin, ampicillin esters(bacampicillin and piv-
ampicillin) and amoxycillin in acute exacerbations of
chronic bronchitis. Infection 7, Suppl. 5:483-486
(1979)
- (61) Mason, E.O., S. Sheldon, L. Kaplan, D.C. Anderson, D.B.
Hinds, R.D. Feigin. In vitro susceptibility of 104
clinical isolates of Haemophilus influenzae to moxa-
lactam, ampicillin, chloramphenicol and ticarcillin.
Antimicrob. Agents Chemother. 17:470-473 (1980)
- (62) May, J.R. The bacteriology of chronic bronchitis.
Lancet 2:534-537 (1953)
- (63) May, J.R., A. Ingold. Amoxycillin in the treatment of
infections of the lower respiratory tract. J. Infect.
Dis. 129:S189-S193 (1974)
- (64) Mayo, J.B., L.R. McCarthy. Antimicrobial susceptibility
of Haemophilus parainfluenzae. Antimicrob. Agents
Chemother. 11:844-847 (1977)

- (65) McLinn, S.E., J.D. Nelson, K.C. Haltalin. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*. *Pediatrics* 45:827-838 (1970)
- (66) Medeiros, A.A., T.F. O'Brien. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b possessing a TEM-type β -lactamase but little permeability barrier to ampicillin. *Lancet* 1:716-719 (1975)
- (67) Mehtar, S., S. Aminiafshar. Antibiotic resistance amongst various types of *Haemophilus* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 12:565-570 (1983)
- (68) Melby, K., T. Leinslie, N. Hagen, L.H. Vorland. Antibiotic susceptibility pattern and capsular types of *Haemophilus influenzae* recovered from clinical specimens in Northern Norway. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B* 91:383-387 (1983)
- (69) Mitsuhashi, S., S. Iyobe, M. Inoue. Genetic of R-factors. *Antibiot. Chemother.* 20:133-174 (1976)
- (70) Møller, V. Simplified tests for some amino-acid decarboxylases and for the arginine dihydrolase system. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 36:158-172 (1955)
- (71) Nelson, J.D. Should ampicillin be abandoned for treatment of *Haemophilus influenzae* disease? *J. Am. Med. Assoc.* 229:322-324 (1974)
- (72) Normenausschuß Medizin im DIN. Deutsches Institut für Normung e. V. Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern (außer Mykobakterien) gegen Chemotherapeutika. Beiblatt 2 zu DIN 58940, Teil 4. Beuth-Verlag, Berlin 1982

- (73) Oberhofer, T.R., A.E. Back. Biotypes of *Haemophilus* encountered in clinical laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 10:168-174 (1979)
- (74) Offit, P.A., J.M. Campos, S.A. Plotkin. Ampicillin-resistant, β -lactamase-negative *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatrics* 69:230-232 (1982)
- (75) Overturf, G.D., J. Wilkins, J.M. Leedom, D. Ivler, A. W. Mathies. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* type b to ampicillin at Los Angeles County/University of Southern California Medical Center. *J. Pediatr.* 87: 297-300 (1975)
- (76) Overturf, G.D., E.A. Steinberg, A.E. Underman, J. Wilkins, J.M. Leedom, A.W. Mathies, P.F. Wehrle. Comparative trial of carbenicillin and ampicillin therapy for purulent meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11:420-426 (1977)
- (77) Pfeiffer, R. Vorläufige Mittheilungen über die Erreger der Influenza. *Dtsch. med. Wschr.* 18:28 (1892)
- (78) Phillips, I., A. King, K. Shannon, C. Warren. Temo-cillin (BRL 17421): in-vitro antibacterial activity and susceptibility to β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 10:271-278 (1982)
- (79) Philpott-Howard, J., J.D. Williams. Increase in anti-biotic resistance in *Haemophilus influenzae* in the United Kingdom since 1977: Report of study group. *Br. Med. J.* 284:1597-1599 (1982)
- (80) Piot, P., E. van Dyck. In vitro activity of BRL 17421 against *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Branhamella catarrhalis*. *Antimicrob. Agents Chemo-ther.* 21:166-167 (1982)

- (81) Pittman, M. Variation and type specifity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. J. Exp. Med. 53:471-492 (1931)
- (82) Pittman, M. A classification of the hemolytic bacteria of the genus *Haemophilus*: *haemolyticus* Bergey et al. and *Haemophilus para*haemolyticus nov. spec. J. Bacteriol. 65:750-751 (1953)
- (83) Retsema, J.A., A.R. English, J.E. Lynch. Laboratory studies with a new broad-spectrum penicillin, pirbenicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 9:975-982 (1982)
- (84) Robbins, J.B., J.C. Parke jr., R. Schneerson, J.K. Whisnant. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae*, type b, capsular polysaccharide antibodies. in: Sell, S.H.W., (ed.), Vanderbilt University Press, Nashville, Tennessee 1973
- (85) Roberts, D.E., A. Ingold, S.V. Want, J.R. May. Osmotically stable L forms of *Haemophilus influenzae* and their significance in testing sensitivity to penicillins. J. Clin. Pathol. 27:560-564 (1974)
- (86) Robinson, R.G., J. Saunders, R. Cassel, C.S. Block, H.J. Koornhof. Comparative in vitro appraisal of piperacillin, including its activity against *S. typhi*. Antimicrob. Agents Chemother. 18:493-501 (1980)
- (87) Rolinson, G.N. Zielvorgaben für die Entwicklung neuer Penicilline - gestern - heute - morgen. FAC Band 4-6: 1235-1244 (1985)
- (88) Rosher, A.B. The effect of the X and V growth-factors on the pathogenicity of indole-producing strains of *influenza bacilli*. Br. J. Exp. Pathol. 12:133-136 (1931)

- (89) Sabath, L., L. Stumpf, S.J. Wallace, M. Finland. Susceptibility of *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* to 23 antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1970:53-56
- (90) Sanders, C.C. Comparative activity of mezlocillin, penicillin G, ampicillin, carbenicillin, and ticarcillin against gram-positive bacteria and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20:843-846 (1981)
- (91) Saunders, J.R. Transfer of a plasmid-specified beta-lactamase gene from *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11:339-344 (1977)
- (92) Scheifele, D.W., S.J. Fussell. Frequency of ampicillin-resistant *Haemophilus parainfluenzae* in children. *J. Infect. Dis.* 143:495-498 (1981)
- (93) Simon, C., W. Stille. *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1982
- (94) Sims, W. Oral haemophili. *J. Med. Microbiol.* 3:615-625 (1970)
- (95) Smith, A.L. Antibiotics and invasive *Haemophilus influenzae*. *N. Engl. J. Med.* 294:1329-1331 (1976)
- (96) Smith, W., C.H. Andrews, P.P. Laidlaw. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* ii:66-68 (1933)
- (97) Somenzi, P., G. Serafini, M. Toni, G.C. Schito. R-factors and distribution of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*. *Proc. 12th Int. Congress Chemotherapy* Vol. 1:220-221 (1981)

- (98) Sottnek, F.O., W.L. Albritton. *Haemophilus influenzae* biotype VIII. *J. Clin. Microbiol.* 20:815-816 (1984)
- (99) Stewart, S.M. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Lancet* i:1163-1164 (1974)
- (100) Stillman, E.G., J.M. Bourn. Biological study of the hemophilic bacilli. *J. Exp. Med.* 32:665-682 (1920)
- (101) Sutherland, R., G.N. Rolinson. -amino-p-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1970:411-415
- (102) Syriopoulou, V.P., D.W. Scheifele, C.M. Sack, A.L. Smith. Effect of inoculum size on the susceptibility of *Haemophilus influenzae* b to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16:510-513 (1979)
- (103) Thornsberry, C., L.A. Kirven. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6:620-624 (1974)
- (104) Thornsberry, C., C.N. Baker, L.A. Kirven, J.M. Swenson. Susceptibility of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* to seven penicillins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9:70-73 (1976)
- (105) Thornsberry, C., L.K. McDougal. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. 1. Incidence, mechanism, and detection. *Postgrad. Med.* 71:133-145 (1982)
- (106) Tsai, W.C., J.J. Wu. Serotypes and biotypes and antibiotic susceptibility of *Haemophilus influenzae* encountered in a clinical laboratory in Taiwan. *Chin. J. Microbiol.* 12:140-148 (1979)

- (107) Turk, D.C. Clinical importance of *Haemophilus influenzae* 1981. in: Sell, S.H. and Wright, P.F. (eds.), Elsevier Biomedical, New York, New York 1982
- (108) Verbist, L. In vitro activity of piperacillin, a new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 349-357 (1978)
- (109) Verbist, L. Comparison of the activities of the new ureido-penicillins piperacillin, mezlocillin, azlocillin, and bay k 4999 against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16:115-119 (1979)
- (110) Verbist, L., J. Verhaegen. In-vitro activity of Ro 13-9904, a new β -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19:222-225 (1981)
- (111) Verbist, L. In vitro activity of temocillin (BRL 17421), a novel beta-lactamase-stable penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22:157-161 (1982)
- (112) Wallace, R.J., D.M. Musher, E.J. Septimus, J.E. McGowan, F.J. Quinones, K. Wiss, P.H. Vance, P.A. Trier. *Haemophilus influenzae* infections in adults: Characterization of strains by serotypes, biotypes and β -lactamase-production. *J. Infect. Dis.* 144:101-106 (1981)
- (113) Watanakunakorn, C., C. Glotzbecker. Comparative susceptibility of *Haemophilus* species to cefaclor, cefamandole, and five other cephalosporins, and ampicillin, chloramphenicol, and tetracyclin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15:836-838 (1979)
- (114) Weinstein, L. Type b *Haemophilus influenzae* infections in adults. *N. Engl. J. Med.* 282:221-222 (1970)

- (115) Williams, J.D., J. Andrews. Sensitivity of *Haemophilus influenzae* to antibiotics. *Brit. med. J.* 1:134-137 (1974)
- (116) Williams, J.D., J. Andrews, M. Mitchard. Bacteriology and pharmacokinetics of the new amidino penicillin - mecillinam. *J. Antimicrob. Chemother.* 2:61-69 (1976)
- (117) Winslow, C.E.A., J. Broadhurst, R.E. Buchanan, C. Krumwiede jr., L.A. Rogers, G.H. Smith. The families and genera of the bacteria. Preliminary report of the Committee of the Society of American Bacteriologists on characterization and classification of bacterial types. *J. Bact.* 2:505-566 (1917)
- (118) Wise, R., A.P. Gillett, J.M. Andrews, K.A. Bedford. Activity of azlocillin and mezlocillin against gram-negative organisms: Comparison with other penicillins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13:559-565 (1978)
- (119) Wise, R., J.M. Andrews, K.A. Bedford. Comparison of the in vitro activity of bay k 4999 and piperacillin, two new antipseudomonal broad-spectrum penicillins, with other β -lactam drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 549-552 (1978)
- (120) Wise, R., A.P. Gillett, J.M. Andrews, K.A. Bedford. Ro 13-9904: A cephalosporin with a high degree of activity and broad antibacterial activity: an in-vitro comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.* 6:595-600 (1980)
- (121) Woolfrey, B.F., R.T. Lally, G.K. Ireland, C.O. Quall, M. N. Ederer. Antimicrobial resistance in *Haemophilus* isolates: A Minnesota experience and literature review. *Am. J. Clin. Pathol.* 82:311-318 (1984)

- (122) Young, V.M. in Manual of Clinical Microbiology (2nd ed.), American Society for Microbiology, Washington , D.C. 1974, Chapter 26

- (123) Yourassowsky, E. Susceptibility of Haemophilus to antibiotic: Present status. Infection 3:15-18 (1975)

- (124) Zinnemann, K. The ups and downs of the Influencae Bacillus. Reprinted from The University of Leeds Review Vol. 16, Nr. 1 (1973)

9.0. LEBENS LAUF

28. Februar 1952	geboren in Rosenheim als fünftes Kind des Molkereifachmannes Anton Wiedemann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Hammer
1958 - 1962	Besuch der Hauptschule in Rosenheim
1962	Übertritt in das Karolinengymnasium
1971	Reifeprüfung
1971/1972	als Krankenpflegehelferin im Krankenhaus Rosenheim tätig
1972	Aufnahme eines naturwissenschaftlichen Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1975	Zulassung zum Studium der Medizin
1976	Heirat
1980	Staatsexamen in München
16. Februar 1981	Approbation
1.6.1981-30.6.1983	Assistenzärztin in der Klinik Nymphenburg
seit 1.1.1984	wissenschaftliche Angestellte in der Med. Mikrobiologie im Klinikum Großhadern, München
25. September 1985	Geburt des Sohnes Nikolas

